UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949. — N° 66

TUBERCULOSES MILIAIRES PULMONAIRES DE L'ADULTE

LEUR TRAITEMENT PAR LA STREPTOMYCINE

Travail du Service de Clinique des Maladies infectieuses et du Centre de Streptomycine de Bordeaux (Professeur DAMADE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 4 avril 1949

PAR

Catherine VIAUD, née HUDLET

Ex-Externe des Hôpitaux

Née à COGNAC (Charente), le 29 janvier 1924

Examinateurs de la Thèse

MM. DAMADE, professeur ..... *Président.*

FONTAN, professeur .....

LAUMONIER, agrégé ..... *Juges.*

TRAISSAC (F.-J.), agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1949

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538105_0089

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949. — N° 66

TUBERCULOSES MILIAIRES PULMONAIRES DE L'ADULTE

LEUR TRAITEMENT PAR LA STREPTOMYCINE

Travail du Service de Clinique des Maladies infectieuses et du Centre de Streptomycine de Bordeaux (Professeur DAMADE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 4 avril 1949

PAR

Catherine VIAUD, née HUDLET

Ex-Externe des Hôpitaux

Née à COGNAC (Charente), le 29 janvier 1924

Examinateurs de la Thèse

MM. DAMADE, professeur ..... *Président.*

FONTAN, professeur ..... *Juges.*

LAUMONIER, agrégé ..... *Juges.*

TRAISSAC (F.-J.), agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1949

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. N...

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
id	CREYX.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. et gynécol.	MASSÉ.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie	VILLEMIN.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD.	Clin. des mal. des voies urinaires	DARGET.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLÉE.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Pharmacie	VITTE	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.
Physiologie	FABRE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie); MESNARD (Pharmacie).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N...	Chimie biologique	TAYEAU.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	BROUSTET.	id.	MAHON.
id.	SARIC.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	DUBARRY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	F.-J. TRAISSAC.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
id.	BERGOUIGNAN.	Histologie	MAYER.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.	Physique médicale	N...
Chirurgie générale	N...	Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
id.	MAGENDIE.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
id.	POUYANNE.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	LAUMONIER	Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
		Odonto-stomatologie	MARONNEAUD

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	N...	Organographie et Physiologie végétale	TEMPERE.
Accouchements	PERY.	Bactériologie	MOUREAU.
Puériculture	VERGER.	Physiologie	Mlle ROUGIER
Urologie	N.	Chimie biologique	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Ophtalmologie	N.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Anatomie	RIGAUD.		
Chimie minérale	N.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON MARI

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES GRANDS-PARENTS

A MES FRERE ET SŒURS, BEAUX-FRERES
ET BELLES-SŒURS

MEIS ET AMICIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

1942-1943 Monsieur le Professeur agrégé DUFOUR
Monsieur le Docteur AUGISTROU

1943-1944 Monsieur le Professeur agrégé DUFOUR
Monsieur le Docteur DUBOURG

1944-1945 Monsieur le Professeur FONTAN
Monsieur le Professeur DARGET
Monsieur le Docteur DUVERGEY

1945-1946 Monsieur le Docteur DUBOURG
Monsieur le Professeur RIVIÈRE

1946-1947 Monsieur le Docteur BARDON
Monsieur le Professeur DELMAS-MARSALET

1947-1948 Monsieur le Professeur DAMADE

Qui n'ont cessé de nous guider au cours de nos études.

Nous leur adressons l'expression de notre reconnaissance pour leur enseignement patient et éclairé et pour les marques de sympathie qu'ils nous ont témoignées.

A Monsieur le Docteur DULONG DE ROSNAY

Chef de Clinique à la Faculté.

En remerciement de ses conseils et des travaux personnels qu'il a bien voulu nous communiquer.

A Monsieur le Docteur BARDON

Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.

En remerciement de son intéressant et clair enseignement et de sa très grande bienveillance à notre égard.

A Monsieur le Docteur DUBOURG

Médecin des Hôpitaux.

En témoignage de gratitude pour les leçons si parfaites qu'il sait donner au lit du malade et pour la bonté et la sollicitude dont il nous a entourée.

A Monsieur le Professeur agrégé LAUMONIER

Chirurgien des Hôpitaux.

A Monsieur le Professeur agrégé F.-J. TRAISSAC

Médaille d'or de l'Internat,
Médecin adjoint des Hôpitaux.

En remerciement de l'honneur qu'ils nous font de bien vouloir faire partie du jury de cette thèse.

A Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique médicale des maladies des enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Qui nous fait l'honneur de faire partie du jury de notre thèse. Nous gardons un parfait souvenir du stage passé dans son service. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DAMADE

Professeur de Clinique des maladies infectieuses,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier d'Académie,
Médaille d'argent des Epidémies.

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce sujet de thèse et d'accepter la présidence de ce jury.

Qu'il nous soit permis, mon cher Maître, de vous exprimer ici toute notre reconnaissance pour le brillant enseignement que vous prodiguez avec tant d'ardeur et de clairvoyance dans votre service, et tout notre attachement pour la bienveillante et intelligente attention que vous nous avez témoignée.

TUBERCULOSES MILIAIRES PULMONAIRES

DE L'ADULTE

LEUR TRAITEMENT PAR LA STREPTOMYCINE

INTRODUCTION

Le Centre de streptomycine de Bordeaux, confié à M. le Professeur Damade, fut ouvert au mois de mai 1947.

Tout d'abord, les contingents extrêmement limités de médicament obligèrent à restreindre le champ thérapeutique aux lésions aiguës : granulie, méningite et laryngite tuberculeuses.

Très vite ces limites furent elles-mêmes trop larges; les malades étaient en trop grand nombre par rapport aux allocations d'antibiotique, et nous avons su toutes les difficultés, tant matérielles qu'administratives, que M. le Professeur Damade a dû vaincre. Ainsi, les traitements commencés ne furent pas arrêtés, et il fut accordé au maximum les admissions de partout sollicitées.

L'objet de notre travail se bornera aux tuberculoses miliaires pulmonaires traitées depuis l'ouverture de ce Centre jusqu'à janvier 1949. La discrimination faite entre les observations choisies et celles considérées comme étant en dehors du cadre de ce travail repose tout d'abord sur un critère radiographique. Certains auteurs se refusent à parler de miliaires, si sur le cliché les grains ne sont pas très fins et

très réguliers, si la diffusion n'est pas homogène dans les deux champs pulmonaires.

En fait, l'aspect radiologique typique ne se retrouve que dans un nombre limité de cas, et avec Etienne Bernard il semble plus logique de caractériser ce groupe nosologique, moins par la petitesse des granulations que par « leur multiplicité dans les poumons et leur diffusion dans l'organisme ». Nous faisons entrer dans ce cadre, des cas où les grains sont d'une certaine irrégularité pouvant témoigner d'images de sommation, ou, plus floues, plus cotonneuses, correspondant à ce que l'on appelle images broncho-pneumoniques, mais se rapprochant des miliaires par une ou plusieurs de ces raisons, dit Etienne Bernard [8] :

« — Existence des mêmes signes de diffusion miliaire à distance;
— Notion d'un stade de miliaire typique antérieur;
— Réversibilité possible sous l'effet de la streptomycine des images nodulaires en images miliaires;
— Evolution identique sous l'action de l'antibiotique;
— Identité de comportement des tests cutanés d'allergie. »

Nous joignons donc quatre observations où les images sont broncho-pneumoniques, présentant des signes généraux et fonctionnels aigus et par la suite une évolution ayant des caractères communs avec les cas typiques. Etant sûrement à la limite du sujet, ils sont traités un peu à part.

Au point de vue pathogénique, en se reportant aux travaux de Delarue [23], et comme le dit Etienne Bernard, « les mêmes images radiologiques peuvent correspondre à une tuberculose disséminée d'origine hématogène ou à une tuberculose locale bronchogène sans qu'il soit toujours possible de faire la preuve de l'une ou de l'autre ». Sans tenir compte de ce facteur pathogénique, nous nous attarderons surtout sur l'évolution des différents éléments de la maladie, et avec

cette conception un peu large de la tuberculose miliaire, nous allons, assez arbitrairement, diviser cette partie clinique de notre travail en trois chapitres, étudiant successivement :

1° les tuberculoses miliaires pulmonaires aiguës primitives pures : 17 obs. (I à XVI inclus et XLIX) et 4 formes broncho-pneumoniques (obs. XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV);

2° les miliaires pulmonaires associées :

à une méningite : 13 obs. (XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XLI, XLII, XLIII, XLIV, XLV, XLVI, XLVII);

à une laryngite : 6 obs. (XXIII, XXIV, XXV, XXXVIII, XXXIX, XL);

à une lésion génitale ou rénale : 3 cas (XXVII, XXVIII, L);

à une lésion ulcéro-caséeuse pulmonaire : 4 cas (XXVI, XXIX, XXX, XLVIII);

3° les formes froides : 3 obs. (XXXV, XXXVI, XXXVII).

Dans le second chapitre, ce n'est sûrement pas la pathogénie qui nous a fait rassembler ces associations. Si laryngite et spélonque sont bien des lésions associées, étant dans la règle à l'origine d'une dissémination pulmonaire bronchogène secondaire, il est nécessaire de dire que la méningite est un symptôme de la granulie aiguë, vraie, hématogène, qu'elle fait partie du tableau clinique, et qu'elle devrait être traitée dans les signes cliniques et non dans les associations. Mais sa présence ou son absence a une telle influence sur l'évolution et le pronostic qu'elle nécessite cette dissociation, et cliniquement la méningite fait figure d'une terrible complication.

Donc, dans ce second chapitre, nous envisageons les miliaires pulmonaires associées à une autre localisation bacillaire — en rapport avec la miliaire, quel qu'en soit le mode — mais d'évolution autonome.

Dans une seconde partie, nous résumerons les différents modes d'emploi de la streptomycine comme médicament antibiotique dans les tuberculoses miliaires et les bases de la conduite du traitement.

Enfin, un tableau statistique des résultats obtenus pour les miliaires dans le service de M. le Professeur Damade, de l'ouverture du Centre au 1er janvier 1949.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE DES MILIAIRES PULMONAIRES

CHAPITRE PREMIER

LES TUBERCULOSES MILIAIRES PULMONAIRES AIGUES PRIMITIVES PURES

I. — *Aperçu clinique.*

Vont entrer dans cette catégorie tous les malades arrivant à l'hôpital avec un syndrome général aigu et une radiographie pulmonaire révélant une dissémination miliaire. Il s'agit de la granulie pulmonaire type Empis. 17 observations sont étudiées.

Les miliaires avec méningite ou autres associations sont envisagées séparément.

Quels sont les éléments de ces miliaires pulmonaires aiguës ? Nous les passons rapidement en revue, leur étude pendant le traitement sera l'un des buts de notre travail.

A. — Phase prodromique.

C'est la période d'imprégnation bacillaire, de septicémie bacillaire suraiguë de Landouzy et Laederich, le « syndrome prémonitoire de la granulie », dit Delarue [23]. Il est essentiellement constitué par ces trois éléments si souvent retrou-

vés dans les observations d'Empis, « asthénie, amaigrissement, fièvre ».

L'asthénie, sous forme de lassitude, de fatigabilité à l'effort, est notée dans toutes nos observations, plus ou moins accusée, allant d'une simple impression de manque d'entrain jusqu'à l'asthénie écrasante obligeant au repos complet.

L'amaigrissement est aussi très fréquent, mal vérifié par les malades, mais remarqué.

La fièvre n'est pas constante à cette période. Quand elle existe, il s'agit souvent d'une petite hyperthermie autour de 37° 5, 38° ou bien d'une pyrexie brusque à 39°, 40°, persistant, ou s'atténuant pour reprendre à nouveau et faire passer le sujet dans la période d'état de sa maladie.

Les autres signes décrits par Empis (et observations de Colin, de Fournet), repris par Delarue, sont très fréquents :

— Anorexie plus ou moins intense;
— Transpiration nocturne;
— Toux quinteuse, sèche;
— Légère dyspnée à l'effort (obs. XX);

Un érythème polymorphe est un signe plus rare, retrouvé dans les anamnestiques d'un de nos malades.

Dans deux cas, une hémoptysie marqua le début (formes hémoptysiques de Peter et de Bard), observations I et IX.

Cette phase est-elle vraiment prodromique et existe-t-elle avant que les lésions granuliques soient constituées, ou tout au moins constatables à la radio ? Beaucoup d'auteurs relatent des observations où les signes radiologiques précèdent le début de la suffocation et des signes généraux [9-22-23]. Une de nos observations (XVI) montre une phase fébrile datant du 26 décembre avec transpiration, toux, température autour de 40°; une radiographie, pratiquée le 21 janvier 1948 à l'entrée dans le service, restait muette. Le 9 février, une nouvelle radio traduisait une miliaire bilatérale.

La dissémination tuberculeuse avait sans doute eu lieu, mais les foyers tuberculeux n'étaient pas encore apparemment constitués.

B. — Considérations étiologiques.

Les signes surviennent sans causes apparentes ou après un accident morbide.

a) 9 malades ont débuté par une asthénie, une fatigabilité, et sans qu'ils aient eu de passé bacillaire connu; parmi ces 9 malades :

2 sont tombées malades à la suite d'un avortement;
1 quelques jours après un accouchement;
1 à la suite d'une pyélonéphrite aiguë;

b) 8 malades avaient dans leurs antécédents des accidents bacillaires pleuraux ou ostéo-articulaires.

Ainsi que cela a été déjà remarqué, nous ne retrouvons pas une fois dans ces observations une de ces maladies infectieuses anergisantes : rougeole, coqueluche, scarlatine [4].

Par contre, 4 sujets font remonter leurs premiers troubles à une période de surmenage et de difficulté (trois jeunes recrues).

La notion de contage, extrêmement intéressante, n'a pas été recherchée avec profit. Pour 3 malades, nous retrouvons des agents contaminateurs certains et immédiats. Pour les autres, qui habitaient la campagne, il ne nous a pas été possible de faire d'investigations sérieuses, ou celles-ci n'ont pas été probantes.

C. — Période d'état.

C'est, en fait, à cette période que sont amenés les malades à l'hôpital. Après une imprégnation de deux ou trois semaines en général, dit Delarue, de deux à trois mois pour la plupart de nos malades, ceux-ci arrivent amaigris, fatigués.

La température. — Elle est au-dessus ou autour de 38° en plateau ou oscillante. Sa courbe n'a plus l'importance

que lui donnaient les anciens auteurs, avant l'ère radiographique, y cherchant un élément de diagnostic (Colin, Wonderlich, Numeyer, Empis, Mazzoti, Jaccoud). « D'ailleurs, les modifications de la température dans la granulie échappent, en réalité, à toute systématisation. » (Delarue.)

La toux. — Elle est dite discrète, sèche, peu productive. Dans sept observations, elle répond à cette description. Elle peut être aussi fréquente et pénible (obs. X, VI). Quelquefois grasse, elle ramène une expectoration abondante (obs. XIV : dans ce cas, traduisant des lésions caséifiées et état bacillifère). Mais le plus souvent l'expectoration est négligeable et la recherche du B. K. négative.

La dyspnée. — Ce signe inconstant ou très tardif chez l'enfant [22-4] se présente plus régulièrement chez l'adulte. Nous le retrouvons chez presque tous les malades. Cette dyspnée se tient le plus souvent autour de 30 ou 40 respirations à la minute. Elle peut être asphyxique, le sujet ne pouvant pas parler, uniquement occupé à respirer, impressionnant, cyanosé, les traits tendus (obs. XV, on comptait 45 respirations par minute).

Même chez les malades n'en présentant pas d'emblée, au repos, cette dyspnée est latente. Elle apparaît lors d'un effort, après l'examen médical par exemple (obs. XX).

Elle entraîne un certain degré de cyanose, plus ou moins accentué, très souvent inapparent.

Des signes subjectifs d'oppression, de constrictions thoraciques, de soif d'air, accompagnent parfois la dyspnée (obs. XV, VII).

Les signes physiques.

Comme il est bien connu, rien n'est plus trompeur que le stéthoscope en matière de granulie. Dans la plupart des cas, secondé par la percussion, il ne révèle rien :

Souvent, une respiration un peu rude, soit des deux côtés,

soit d'un seul; quelques rhoncus plus ou moins disséminés.

Il révèle de temps en temps des râles sous-crépitants en foyer avec submatité (obs. IV) ou aux bases (obs. V), ou disséminés dans les deux champs pulmonaires (obs. XIV, XII).

Dans la plupart des cas, l'examen physique ne décèle rien, et seule la radiographie fait ou confirme le diagnostic.

La radiographie.

Delarue distingue quatre variétés d'images miliaires [23] :

1° « Les deux champs pulmonaires sont criblés de fines opacités disséminées, toutes semblables, également réparties partout. » Petits grains opaques, tous circulaires, comparés « à une poignée de fins confetti » jetés sur les deux plages pulmonaires.

2° Granulations plus volumineuses, inégales surtout et de contours peu nets et irréguliers ayant un aspect délavé (Groef).

3° « Opacités beaucoup plus volumineuses » encore, « apparaissant le plus souvent confluentes et conglomérées ».

4° Obscurité diffuse voilant les deux plages « pulmonaires » présentant un aspect sablonneux très finement grenu, aspect en image de lait dans du thé de Giraud et Sedad.

Quelle est la valeur de cette distinction dans la clinique ? Si on pouvait lui attribuer une relation avec les lésions anatomiques, il faudrait y attacher une grande importance.

D'après Groef et Kuppferle, le premier aspect représenterait plus spécialement les granulations tuberculeuses productives d'Aschoff (agglomération de follicules tuberculeux). Les trois autres catégories répondraient plutôt au tubercule miliaire (lésion exsudative dans la classification d'Aschoff) plus volumineux que la granulation tuberculeuse, « toujours nettement caséifié ».

En fait, il n'y a pas concordance absolue entre radiographie et lésions anatomiques, et sur un même sujet il est trouvé le plus souvent (Rist, Rolland, Jacob, Hautefeuille, Delarue) une association de granulations et de tubercules auxquels s'ajoutent les granulations grises de Bayle, transparentes et dures, fibreuses; et Delarue pense à trois stades d'évolution d'une même lésion.

Comme il ne paraît pas possible de donner une signification anatomo-pathologique à ces divers aspects radiologiques, nous ne nous y attarderons pas dans l'examen des clichés, portant une attention beaucoup plus vive sur les aspects réticulés qui, eux, étaient et sont considérés comme traduisant une évolution plus lente, évoquant la granulie froide et curable (Burnand et Saye, Hautefeuille, Duhamel, Delarue, Warembourg, Debré).

Etienne Bernard attache à l'aspect des taches radiographiques, à leur petitesse ou leur régularité, une importance beaucoup moindre qu'à leur dissémination dans les poumons et l'organisme.

A son exemple, nous rapprocherons des miliaires typiques les formes plus macronodulaires, presque broncho-pneumoniques, mais qui frappent par leur caractère de dissémination pulmonaire brutale (4 cas).

D. — Evolution avant la streptomycine.

Quelle était autrefois l'évolution de ces tuberculoses miliaires pulmonaires aiguës ?

« L'évolution de la granulie, écrit Delarue dans sa thèse, s'est faite, dans la plupart de nos observations, en quatre à six semaines.

» Dans d'autres cas, l'évolution est plus longue; des granulies subaiguës sont ainsi réalisées.

» Dans d'autres cas, la durée est prolongée, parce qu'il survient des rémissions « suivies, après quelques jours ou » quelques semaines, d'une rechute mortelle ».

» Quelle que soit la durée totale, la mort survient dans différentes conditions :

— Cachexie;

— Localisations abdominales;

— Localisations méningées;

— Evolution rapide du syndrome pulmonaire, dyspnée intense, suivie de cyanose et d'asphyxie. »

« Le pronostic de la forme typhoïde est fatale, écrit Guibert, les granulies à forme localisée peuvent guérir si elles restent localisées. »

« La curabilité de la tuberculose miliaire nous semble, quant à nous, possible », dit Delarue.

En somme, on estimait curable la tuberculose miliaire pulmonaire aiguë. Des exemples de guérison ou de rémissions très prolongées étaient donnés. Mais les cas favorables n'étaient pas fréquents, et ce diagnostic comportait un pronostic très sévère.

II. — *Evolution sous streptomycine.*

A. — Evolution clinique.

Considérons tout d'abord les 17 cas de miliaire pulmonaire aiguë, typique, sans association.

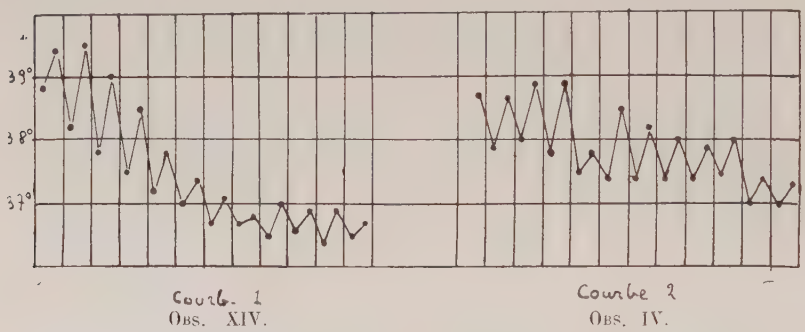
Le traitement est dans l'ensemble de 2 grammes de streptomycine par jour. On assiste sous son influence à une évolution favorable de l'ensemble des signes généraux et fonctionnels, qui semblent précéder l'amélioration radiologique et biologique.

a) Les signes généraux.

La fièvre. — Comme l'ont déjà dit les auteurs français et étrangers, la température dans les granulies pulmonaires simples est extrêmement souple au traitement. Très rapide-

ment, dans les huit ou dix premiers jours qui suivent la thérapeutique, la température est normale ou paranormale :

— soit que, dans ce laps de temps, elle descende progressivement, en lysis, le début de cette chute thermique commençant après les premiers grammes de médicament : C 1 (obs. XIV) :

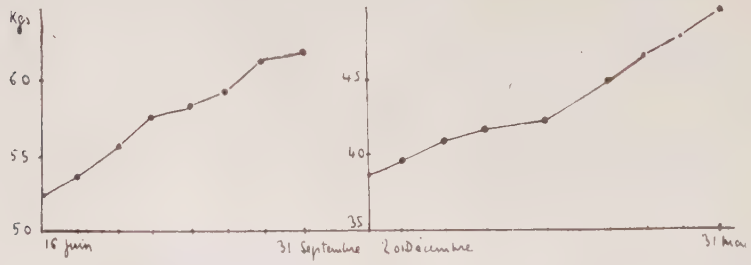


Obs. XIV. Obs. IV.

— soit qu'elle reste quelques jours élevée, et brusquement tombe à la normale : C 2 (obs. IV).

Cependant, certaines courbes ont une allure moins brillante : les malades restent subfébriles pendant deux à trois semaines (obs. III, X, XIII).

Le poids. — Les malades ont été pesés systématiquement tous les quinze jours. Dans tous les cas, sauf un (obs. V, où pendant son séjour la malade a traversé des crises de coliques néphrétiques), le poids a augmenté. Pour certains, de façon notable, comme le prouvent ces deux courbes :



Obs. IV. — Malade anorexique à son entrée.

Obs. VIII. — Malade non anorexique à son entrée.

Dans les deux cas, amaigrissement antérieur accusé

En abscisse, les dates de pesées; en ordonnée, les poids.

Pour la plupart, augmentation régulière de 200 à 400 grammes par mois. (Cf. les 16 premières observations et obs. XLIX.)

L'appétit. — Deux cas se présentent :

— les malades arrivant à l'hôpital anorexiques, au nombre de 7 (obs. IV, V, VI, XI, **XII**, XIV, **XV**);

— les malades ayant conservé leur appétit, au nombre de 10 (obs. I, II, III, VII, **VIII**, IX, X, **XIII**, **XVI** et XLIX).

Dans le premier groupe, il est à remarquer que les malades présentent une langue chargée, un abdomen plus ou moins ballonné, un foie augmenté de volume. Très rapidement, ce syndrome d'encombrement digestif disparaît, et nous avons vu le cas de Mme Tal... (obs. XV), haletante et repoussant toute alimentation, reprendre, trois jours après son entrée, l'appétit que, disait-elle, elle avait toujours eu avant d'être malade, et il n'était pas des moindres. Cette malade a pris 18 kilos pendant ses cinq mois de séjour.

L'observation XII rapporte le cas d'une malade ayant présenté un amaigrissement non contrôlé, mais important, disait-elle, durant six mois, avec un état anorexique qui a cédé dans les huit jours : reprise de poids de 1 kilo dans le premier mois.

Pour tous ces malades, c'est dans la première semaine que réapparaît l'appétit, dès les premiers jours.

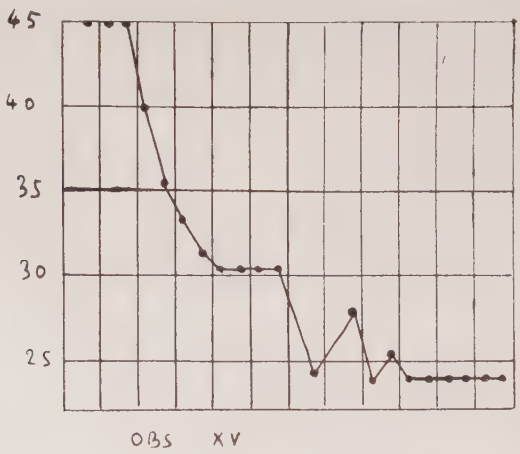
L'intoxication tuberculeuse semble porter : d'une part, sur la fonction digestive entraînant l'anorexie; d'autre part, directement sur l'assimilation, comme peuvent le laisser penser ce second groupe de malades, qui n'ont pas présenté de troubles de l'appétit. Parmi eux, quelques-uns n'ont pas noté de perte de poids, et restent donc ici sans intérêt. Mais les autres (obs. VIII, XIII et XVI en particulier) ayant présenté un amaigrissement important ont vu leur poids augmenter dès les premières injections sans variation de l'appétit, ni de la quantité de la nourriture absorbée. Cette désintoxication semble immédiate, succédant de deux ou trois jours aux premières piqûres (deuxième courbe ci-dessus).

La transpiration. — La transpiration est un signe classique de l'imprégnation et de l'infection tuberculeuse. Elle fut, dans 16 cas sur 17, enrayée dans le premier mois. Dans un cas (obs. IV), la transpiration persistait encore à la fin du traitement, mais existait avant l'atteinte tuberculeuse.

La fatigue. — C'est un facteur difficilement appréciable dans cette circonstance, les malades étant au repos et présentant des troubles de l'équilibre durant le traitement, limitant ainsi les exercices de marche qu'ils auraient pu faire durant les heures de sorties dans le parc. Toutefois, dans l'ensemble, très vite, les malades ont noté la disparition de la sensation de lassitude extrême qu'ils éprouvaient au moindre effort (obs. XV et XVI).

b) Les signes fonctionnels.

La dyspnée. — La dyspnée est de tous les signes celui qui régresse de la façon la plus spectaculaire. Tous les malades



Respirations par minute.

qui arrivèrent avec une dyspnée au-dessus de 35 respirations par minute (soit 8), légèrement cyanosés, éprouvant une sensation de soif d'air plus ou moins intense, ont vu, en moins

de huit jours, le nombre de respirations tomber au-dessous de 25.

Chez ces grands polypnéiques, comme la malade dont la courbe de respirations est représentée ci-dessus, le chiffre n'est descendu au-dessous de 20 que quinze jours à trois semaines après.

En quarante-huit heures, la physionomie était transformée. La cyanose avait disparu, la sensation d'asphyxie s'était estompée.

La toux et l'expectoration. — La toux classique, sèche, peu productive, rencontrée dans 7 observations, s'éteint vite dans les premières semaines.

La toux grasse, productive, ou existait auparavant — il s'agissait d'un ancien tousseur chronique (obs. XVI) — ou est motivée par des lésions autres que la miliaire seule (obs. XIV), seuls cas de toux productives. Le plus important d'ailleurs est la positivité ou la négativité de la bacilloscopie, ou sa négativation rapide en cours de traitement. Cette question est étudiée plus loin.

Les huit autres malades ne toussaient pas.

c) Les signes physiques.

On sait toute la variabilité des signes physiques, et stéthacoustiques en particulier, dans les tuberculoses miliaires pulmonaires, leur caractère le plus souvent discret, ou leur absence.

La valeur que l'on peut leur attacher au point de vue diagnostic n'est pas grande; elle n'est pas plus importante du point de vue pronostic au cours du traitement.

Ces malades présentèrent à leur entrée une rudesse respiratoire sans autres altérations, qui disparut dans les trois mois, en accord avec l'évolution radiologique. Trois présentèrent des bruits adventices; Mme Bod... (obs. IV), des frottements pleuraux extrêmement variables, tantôt à droite,

tantôt à gauche, certains jours importants. A sa sortie, malgré un excellent nettoyage radiologique (avec un sinus costo-diaphragmatique droit peu mobile), on entendait encore des frottements pleuraux.

Dans l'observation XIV, on note à l'entrée de la malade deux zones de submatité : sommet et base gauches correspondant à deux foyers de râles sous-crépitants. La radiologie nous éclaire sur l'évolution ultérieure de ces deux foyers : sous la clavicule, amoncellement de nodules qui vont se caséifier et se creuser, alors que la base reste miliaire. L'auscultation ne faisait pas de différence.

L'auscultation est insuffisante pour le diagnostic comme pour l'appréciation de la marche de la maladie. La radiographie en reste l'élément indispensable.

B. — Evolution radiologique.

« Il est probable que les rayons X apporteront au diagnostic de cette affection, jusqu'ici uniquement basée sur des présomptions, un élément de quasi-certitude qui lui faisait défaut. » (Decloux et Ribadeau-Dumas, 1913.)

« Soutien essentiel du diagnostic », mais aussi, à l'heure actuelle, contrôle le plus fidèle de l'évolution.

Toutes les images radiographiques de ces malades sont des images typiques de granulies : soit dissémination égale dans les deux champs pulmonaires de grains très fins qui embuent complètement les deux poumons (obs. VIII, XV, XVI) soit granulations un peu plus grosses, nettes, arrondies, « en poignée de confetti », soit aspect un peu plus flou, conglomérat de grains un peu voilés, irréguliers, embués (obs. XIV).

Toutes sont des images de dissémination miliaire pure, sans autres images radiologiques associées.

Quatre observations ont été mises à part où la dissémination est macronodulaire, confluente, type III de Delarue.

Certaines présentent quelques particularités. L'une d'elles va nous montrer une cicatrice d'une première atteinte pleuré-

tique (obs. V) gauche entraînant un sinus costo-diaphragmatique comblé avec diminution de l'ampliation pulmonaire de ce côté; une autre radiographie présente l'image en sablier, en haltère (obs. VIII), le primär Konplex de Ghon, plus fréquente, semble-t-il, chez l'enfant [22-4] que chez l'adulte, où nous ne voyons vraiment que cette observation qui réponde à la description.

Enfin, une autre malade présente, au milieu de deux plages miliaires, un foyer sous-claviculaire gauche où les nodules sont plus volumineux, plus agminés, prenant un aspect broncho-pneumonique. Cette malade est bacillifère, et ce foyer va très vite s'excaver.

D'une façon générale, et ainsi que l'ont décrit les auteurs français et étrangers, ces grains de mil vont se focaliser, se ponctifier, le flou périphérique va disparaître, puis les plages pulmonaires prendront un aspect réticulé qui va lui-même plus ou moins s'estomper.

En étudiant la thèse de Duhamel, celle de Delarue, on est frappé d'y lire au chapitre des granulies froides la description des radiographies de nos malades dans ce stade intermédiaire du milieu du traitement, entre l'état aigu de leur arrivée et le nettoyage final : stade où l'aspect réticulé apparaît et où les grains miliaires se focalisent. Ces auteurs décrivent comme type d'images radiologiques de granulies froides :

D'une part, « des travées très fines, comme dessinées à la pointe d'un crayon; certaines sont moins régulières et légèrement estompées. Souvent disposées en éventail, elles semblent rayonner du hile vers la périphérie. Elles sont entrecoupées par d'autres, obliques ou verticales, qui forment ainsi un quadrillage à mailles assez serrées, mais irrégulières. Ce réticulum rappelle celui que l'on voit sur toute radiographie instantanée normale, mais il est nettement exagéré et constitue une anomalie indéniable ».

D'autre part, « des granulations se rassemblent en petits amas qui affectent assez exactement la forme corymbique.

Leur taille est celle d'un petit grain de plomb. Ils sont, pour la plupart, identiques; mais parfois cependant il en existe un ou plusieurs qui, jetés au hasard, tranchent au milieu des autres par leurs grandes dimensions ». « Tous ont ce caractère d'être parfaitement limités, leur contour est net. » (Duhamel, Bezançon et Braun, Delarue.)

Voilà exactement la description des radiographies de nos granulies aiguës après deux, trois ou quatre mois de traitement. Les grains se focalisent, se limitent, deviennent grains de plomb très nets, et la trame broncho-vasculaire apparaît entre les grains, donnant cet aspect réticulé. Par la suite, les grains vont se limiter de plus en plus et disparaître complètement.

Dans un second stade, il ne va plus persister que cette tramite, cette exagération de l'arborisation broncho-vasculaire normale.

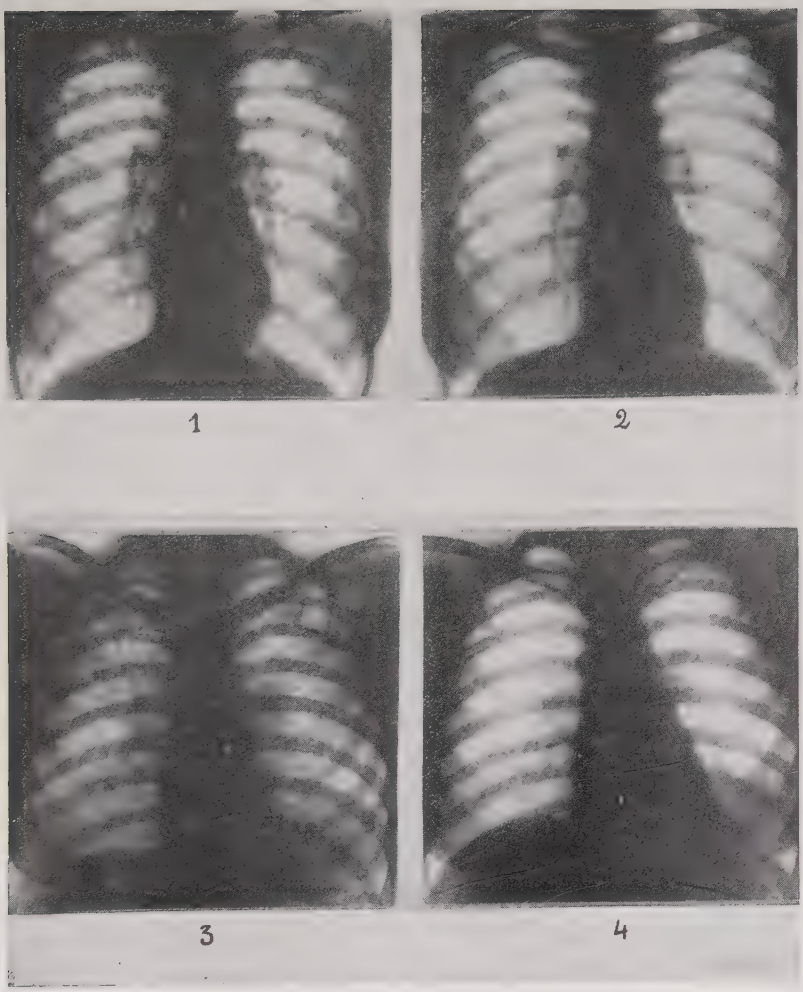
Au point de vue anatomo-pathologique, à quoi faut-il attribuer ces images ? A des phénomènes congestifs, comme pourraient le faire penser les syndromes d'hypertension pulmonaire d'origine cardiaque (Laubry, Chaperon et Thomas) ou asthmatique qui donnent des aspects radiologiques identiques ou à des phénomènes de sclérose ?

Cependant, bien que certains malades conservent encore ces images réticulées après plusieurs mois de convalescence, beaucoup montrent des images pulmonaires complètement nettoyées à la fin du traitement ou quelque temps après.

En quel temps l'amélioration sera-t-elle manifeste ?

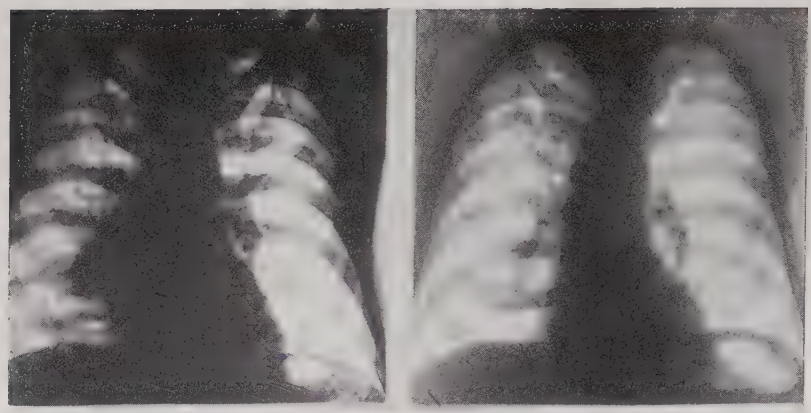
La radiographie faite un mois après le début du traitement montre dans 5 cas une régression notable des images miliaires (obs. XV) : sur la radio du 6 juin, les grains sont confluents; sur celle du 30 juin, ils sont plus petits, séparés, ils semblent cribler les champs pulmonaires.

Pour les autres, la première amélioration radiologique nettement appréciable a lieu après deux mois, et ce laps de temps répond aux constatations de la plupart des auteurs : Huishaw, Feldman, Pfuetze, en particulier [43-44].



Miliaires aiguës :

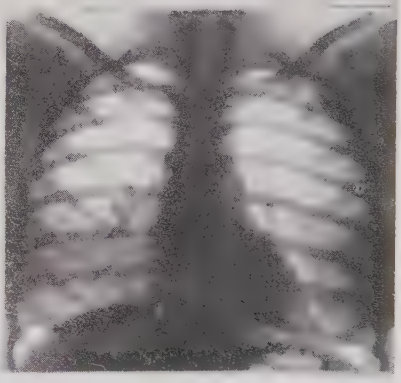
1. 25 févr. 1948. — **2.** 3 mai 1948 (Obs. XII).
3. 14 sept. 1947. — **4.** 18 févr. 1948 (Obs. VI).



5

6

7



8

Miliaire aiguë :

5. 9 févr. 1948. — **6.** 10 nov. 1948 (Obs. XVI).

Miliaire froide :

7. 19 mai 1948. — **8.** 10 nov. 1948 (Obs. XXXVII).

Schématiquement, on peut diviser cette évolution radiologique en trois stades :

Premier stade : deux mois de traitement en moyenne, focalisation des granulations, apparition de l'aspect réticulé;

Deuxième stade : disparition des images miliaires après trois à six mois de traitement;

Troisième stade, inconstant : disparition des images réticulées.

Dans ces 17 cas, la disparition complète des images miliaires a eu lieu entre le troisième et le sixième mois du traitement.

C. — Formes et aspects broncho-pneumoniques.

Soit 4 malades (obs. XXXI, XXXII, XXIII, XXIV).

En outre, sur les malades étudiés dans ce chapitre, des miliaires aiguës pures, notons chez l'un d'entre eux quelques particularités. Il s'agit d'une femme (obs. XIV) qui arrive avec une granulie manifeste, sans antécédents bacillaires connus, mais avec un foyer broncho-pneumonique sous-claviculaire gauche. Chez cette malade, et sous le traitement, on voit ce foyer se dessiner plus nettement : il apparaît mieux au milieu de la plage pulmonaire, qui s'éclaircit, et deux mois après il s'excave : spélonque du volume d'une noisette; trois semaines après, un pneumothorax est créé, efficace malgré une bride importante au sommet.

Les quatre observations envisagées ici ont trait à des images macro-nodulaires, floues, cotonneuses, images en mie de pain. Leur histoire, leurs signes généraux et fonctionnels, le facteur de dissémination bacillaire aiguë, les classent dans les miliaires aiguës. Leur symptomatologie plus riche, râles sous-crépitants et bulleux, positivité de l'expectoration chez deux d'entre eux, l'aspect des granulations,

leur donnent une place spéciale dans ce cadre nosologique, une place limitrophe.

Deux malades (obs. XXXI et XXXIV) vont subir une évolution favorable radiologique et clinique semblable à celle décrite : focalisation des images floconneuses qui vont retrouver le véritable aspect miliaire (Debré [22]), puis ce granité miliaire va s'estomper et disparaître comme dans une granulie pulmonaire typique [8].

L'observation XXXII est assimilable aux précédentes par l'évolution si ce n'est par la terminaison. Ce malade est soigné depuis deux ans. A Noël 1947, il fait une poussée thermique; une radiographie révèle la nature de dissémination à gros nodule dans les deux plages pulmonaires. Sitôt son arrivée, le 19 janvier 1948, il est mis en traitement, et après une régression des signes généraux, chute de la température, retour de l'appétit, une négativation de la bacilloscopie, la mort survient brusquement dans une crise convulsive généralisée. Une radiographie, pratiquée quelque temps auparavant, marque une nette amélioration.

Dans l'observation XXXIII, on note une période d'imprégnation depuis janvier 1947. Bacilloscopie fortement positive, grosse polypnée, perte de poids, image en mie de pain. Deux grammes de streptomycine par jour. La température reste autour de 38°, la cyanose et la polypnée persistent. Ce malade, soigné pendant quatre mois, n'a présenté aucune amélioration au cours de son traitement. Quelques nodules étaient même à sa sortie suspects d'excavation.

Ces images macro-nodulaires font-elles vraiment partie du cadre des miliaires ? Il semble bien qu'aux critères déjà demandés pour entrer dans le cadre des miliaires on puisse maintenant ajouter celui de l'évolution sous le traitement. Bien que le tubercule miliaire anatomo-pathologique soit une lésion caséifiée, ce tubercule, dans l'ensemble, ne suppure pas. L'expectoration n'est pas bacillifère, ou, sous le traitement, ne le reste pas.

De plus, il n'y a pas de caséification et de fonte en masse : la miliaire sous streptomycine n'évolue pas dans la règle vers l'excavation. Ainsi, ces quatre malades ayant présenté des signes d'entrée, radiologiques et cliniques très voisins, ont évolué de façons différentes : trois se sont comportés comme ayant des miliaires, un comme ayant une dissémination broncho-pneumonique tuberculeuse.

CHAPITRE II

LES MILIAIRES PULMONAIRES ASSOCIEES

I. — *Miliaire pulmonaire avec extension méningée.*

Autrefois, les signes méningés faisaient partie du tableau classique de la granulie aiguë (Delarue). Ils en marquaient en général le terme.

Aujourd'hui, où l'on peut arrêter l'évolution de la miliaire pulmonaire, et bien qu'elle dépende du même processus de généralisation du bacille tuberculeux, la méningite, dont la présence ou l'absence change tellement le pronostic, est considérée comme une association redoutable de la miliaire pulmonaire (Damade, Debré, Fontan [15 et 18, 22, 36 et 37]).

Sur 50 observations de miliaires, 13 relatent une association méningée (obs. XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XLI, XLII, XLIII, XLIV, XLV, XLVI, XLVII).

Sur ces 13 malades :

a) 5 arrivèrent dans le service en pleine période d'état de miliaire pulmonaire et de méningite : signes neurologiques accentués, état comateux ou confusionnel;

4 vont mourir;

1 va guérir.

Les 4 cas défavorables se répartissent ainsi :

Obs. XVIII : meurt en quinze jours sans sortir du coma.

Obs. XLII : après une amélioration, reprise du processus méningé et mort.

Obs. XIX : mort en deux mois et demi sans aucune régression des signes méningés.

Obs. XLIV : deux mois après le début du traitement et sans qu'il y ait eu d'amélioration clinique, malgré une légère diminution de l'albumine et des cellules dans le liquide céphalo-rachidien, la famille reprend sa malade et la ramène quinze jours plus tard dans un état désespéré. Elle meurt en un mois.

Les deux derniers malades n'ont pas eu de streptomycine intrarachidienne.

Dans ces cas, en exceptant l'observation XVIII où il ne fut pas possible de la suivre, l'évolution radiologique témoigne d'une atténuation indiscutable des images miliaires.

Le cas favorable va s'améliorer en trois mois et demi, marquant au point de vue pulmonaire l'évolution typique, et au point de vue méningé une disparition très rapide des signes neurologiques et un retour vers la normale plus lent du liquide céphalo-rachidien : 21 éléments, 0,80 d'albumine, 7,2 de chlorure, le 12 décembre 1947. Sortie en décembre 1947, la malade n'a pas eu de rechute (obs. XLV).

b) Chez 4 malades entrés pour miliaire pulmonaire, la méningite apparaît pendant les premiers jours du traitement (obs. XX, XXII, XLIII, XLVII).

Dans ces cas, on est frappé par l'insidiosité d'apparition de ces méningites : pas de signes méningés, pas de raideur de la nuque, quelques céphalées mais sans vomissements, sans signes nerveux. Cette discrétion est notée par beaucoup d'auteurs (Fontan, Et. Bernard, Debré [4-36-9-22]).

Chez l'un de ces malades, le seul signe du premier examen du liquide céphalo-rachidien fut une baisse du taux des chlorures à 6,2 (obs. XXII). Quelques jours plus tard, et malgré le traitement institué aussitôt, le syndrome s'établissait avec Kernig positif, raideur de la nuque, prostration, etc.

De ces quatre malades, un ne reçoit pas d'injections intrarachidiennes (obs. XLIII), et il meurt avec accentuation des signes méningés et pulmonaires.

Les 3 autres sont soumis au même traitement : injections

intrarachidiennes et intramusculaires; 2 meurent en deux mois après accentuation des signes méningés et encéphalitiques, l'un avec régression des images pulmonaires (obs. XXII), l'autre (obs. XLVII) sans atténuation des images miliaires.

Le dernier (obs. XX), en un mois et demi, voit disparaître le syndrome méningé avec une progression favorable des examens du liquide céphalo-rachidien.

	12 févr. 1948	1er mars	4 avril	22 mai	Contrôle du 12 septembre
Chlorures	7,1	7,1	8	7,8	7,7
Glucose	0,50	0,50	0,58	0,60	
Albumine	0,35	0,35	0,45	0,20	0,18
Eléments	23	213	24	22	3
				Arrêt du traitement.	

Ce malade rentre chez lui le 27 août : disparition complète des signes méningés, nettoyage radiologique complet, confirmés par une ponction lombaire du 12 septembre avec trois éléments, chlorures à 7,7, albumine à 0,18, une radiographie pulmonaire du 25 septembre et, à ce jour, une vitesse de sédimentation à 3 millimètres en une heure.

Le 5 octobre, douleurs rachidiennes. Le malade rentre à nouveau le 9 octobre : syndrome méningé, vomissements. Le syndrome méningé a disparu à nouveau depuis deux mois. Contrôle du 17 mars 1949 : état général florissant; liquide céphalo-rachidien, 5 éléments; albumine, 0,30; chlorures, 7,4. Avant et durant cette rechute, l'image pulmonaire est restée normale.

c) Les 4 autres cas sont les suivants :

Miliaire pulmonaire aiguë ayant parfaitement réagi : disparition complète des nodules miliaires à la suite des quatre mois de traitement; retour de la vitesse de sédimentation à la normale (obs. XVII). Bon état général, reprise de poids. Le

traitement est arrêté; 2 rentrent chez eux (obs. XVII et XXI). Ils reviennent un mois après leur sortie avec un syndrome méningé aigu :

— Cou... (obs. XVII) meurt en un mois et demi sans sortir du coma;

— Fra... (obs. XXI) est encore en traitement en excellent état général avec une disparition complète du syndrome méningé.

Pour les deux autres, le syndrome méningé apparaît trois jours et dix jours après l'arrêt du traitement (obs. XLVI et XLI).

— Rom... (obs. XLI) meurt avec une accentuation progressive du syndrome encéphalo-méningé;

— Lat... (obs. XLV) voit s'atténuer ces symptômes et est actuellement en traitement, avec disparition des signes cliniques et atténuation des signes biologiques.

Donc 13 malades :

5 arrivent en période d'état..	4 décès	et 1 régression
4 font une méningite quelques jours après le début du traitement	3 —	et 1 —
4 présentent un syndrome méningé aigu, après effacement d'une miliaire pulmonaire	2 —	et 2 —
	9 —	et 4 —

Etant donné les résultats désastreux obtenus par le traitement unique intramusculaire dans les méningites associées ou

non (100 % de décès dans le service), on peut diviser ces cas en tenant compte de ce facteur :

— sans injections intrarachidiennes de streptomycine :
3 cas : 3 décès;

— après août 1947 et avec injections intrarachidiennes :
10 cas : 6 décès, 4 survivants, dont 1 depuis un an (obs. XLVI), 1 depuis trois mois (obs. XX) et 2 encore en traitement; il n'est pas possible de parler de guérison définitive.

Remarquons :

1° que, dans cette association et malgré une évolution fâcheuse de la méningite, la miliaire pulmonaire, dans la règle, régresse radiologiquement (Hinshaw, Feldman, Debré, Fontan [43-22-4-36]). Mais 2 observations font ici exception (XVIII, XLVII);

2° qu'il n'y a eu aucun cas de récidive pulmonaire.

Enfin, au point de vue pratique, il faut noter l'extrême insidiosité d'installation de cette méningite.

Certains auteurs conseillent la ponction lombaire systématique tous les quinze ou dix jours (Debré, Et. Bernard [22-9]), ce qui permet de dépister les méningites avant l'apparition des signes cliniques.

La nocivité de ces ponctions lombaires systématiques (localisation du processus tuberculeux aux méninges due à l'irritation de celles-ci lors de la ponction lombaire) ne paraît pas vraisemblable, et Et. Bernard relate un pourcentage d'apparitions de méningites au cours de granulies aiguës de 8,5 % chez les malades ayant eu des ponctions lombaires systématiques, de 24 % chez ceux n'ayant pas eu de ponctions lombaires systématiques.

Devant la gravité de cette éventualité, la règle absolue commande la ponction lombaire au moindre soupçon : *toute granulie qui n'évolue pas rapidement d'une façon satisfaisante mérite la rachicentèse d'exploration.*

II. — *Miliaire et laryngite.*

(Obs. XXIII, XXIV, XXV, XXXVIII, XXXIX, XL, XLVIII.)

Sept cas sont présentés. Ils sont assimilables : il s'agit d'une tuberculose miliaire aiguë pulmonaire, débutant après un épisode laryngé de deux mois à 1 an.

Il s'agit de miliaires secondaires et non d'une localisation laryngée du processus granulique. Au point de vue pulmonaire, ils ont suivi la route des miliaires pulmonaires pures. Régression des signes fonctionnels, des signes généraux, des images radiologiques. Ces images ne sont pas d'ailleurs typiques : aux images miliaires se joignent des nodules broncho-pneumoniques plus ou moins importants, plus ou moins nombreux, mais ces foyers broncho-pneumoniques vont dans l'ensemble se focaliser, et comme les images miliaires vraies, disparaître.

Donc, aucune action de la lésion laryngée sur l'évolution de la miliaire pulmonaire.

Du côté du larynx, les bacilloscopies et prélèvements sont positifs.

Dans 6 cas sur 7, négativation de l'expectoration et des prélèvements, régression des lésions laryngées et cicatrisation, avec dans un cas amputation de la luette (obs. XXXIX). L'observation XVIII retiendra plus loin notre attention, les lésions laryngées et miliaires étant associées à une tuberculose ulcéro-caséeuse.

Dans un cas (obs. XXV), pas de régression des signes laryngés; au contraire, les cordes vocales, au début infiltrées, pâles, sans ulcérations, se recouvrent d'un enduit purulent. La bacilloscopie reste fortement positive; mais pendant l'accentuation manifeste de ces lésions laryngées, les formations miliaires pulmonaires s'estompaient, et après trois mois et demi de traitement (127 grammes de streptomycine), la

malade quitte l'hôpital avec des lésions laryngées tenaces, évolutives, et un nettoyage radiologique quasi complet.

Il ne semble donc pas que la laryngite influe sur la destinée de la granulie pulmonaire. Ces deux lésions, dépendant d'une même origine, se comportent, une fois constituées, d'une façon autonome.

III. — *Miliaire pulmonaire associée à une lésion génitale ou rénale.*

Trois observations de miliaire aiguë survenant chez des sujets ayant une tuberculose génitale ou rénale pour laquelle ils sont traités :

Deux cas présentent une épididymite, l'une du volume d'une noix, l'autre fistulisée, et celle-ci associée à une ostéo-arthrite d'un orteil (obs. XXVII et XXVIII).

Ces lésions génitales ont marqué une rétrocession manifeste au cours du traitement : fermeture de la fistule, fonte des lésions annexes prostatiques et funiculaires.

Fonte de la lésion ostéo-articulaire également.

On peut rapprocher l'épididymite massive de l'observation XVI ayant apparu en même temps que l'hyperthermie, et du volume d'une orange. Etant donné l'absence de notion de tuberculose antérieure, le cas de ce malade a été traité dans les miliaires aiguës primitives. Il est intéressant de noter ici l'évolution de la lésion génitale : diminution de volume importante (de moitié environ) permettant une orchidectomie facile et sans complications.

Association rénale : malade (obs. L) vient à l'hôpital avec une miliaire à gros nodules réguliers et secondaires à une tuberculose rénale avec gros rein droit et bacillifère. Les crachats et les urines sont positifs. En trois mois, régression des images miliaires et de l'atteinte rénale. Le rein reprend son volume normal; urines et expertoration sont négativées.

Donc :

3 cas d'association génitale chez l'homme : 3 cas favorables;

1 cas d'association rénale : 1 cas favorable

Ces lésions ne paraissent pas une association dangereuse pour le pronostic de la miliaire.

IV. — ***Association d'une miliaire à une tuberculose ulcéro-caséeuse : miliaire d'accompagnement.***

Quatre malades (obs. XXIX, XXVI, XXX, XLVIII) avec bacilloscopie positive; la première a, en plus, une histoire rénale datant de trois ans avec urines positives.

Sur ces 4 cas, 2 sont réfractaires au traitement (obs. XXVI, XXX). Pas d'amélioration de l'état général et des signes fonctionnels, perte de poids, pas de modifications de la courbe thermique. Accélération de la vitesse de sédimentation. Pas de négativation des bacilloscopies dont les souches sont sensibles. Le traitement est arrêté après deux mois.

Troisième cas (obs. XXX) : Durée du traitement, un mois et demi. Action favorable sur les signes généraux et fonctionnels tant urinaires (polyurie, pollakyurie) que pulmonaires (dyspnée).

Négativation des sécrétions.

Disparition des images miliaires. Persistance des images cerclées qui apparaissent dans un champ nettoyé.

Quatrième cas (obs. XLVIII) : Malade ayant une caverne gauche ancienne et arrivant à l'hôpital avec une spélonque récente à droite, un ensemencement miliaire bilatéral des deux bases et une laryngite récemment constitués. La durée du traitement est de quatre mois, pendant lesquels les signes laryngés s'éteignent rapidement, les images miliaires s'effacent, l'image cerclée droite disparaît. La bacilloscopie devient négative, la spélonque gauche ancienne per-

siste. Cette malade subit, en août 1947, un décollement extrapleural du sommet gauche, parfaitement efficace et suivi de guérison.

En résumé, et sans qu'il soit possible de tirer des conclusions de ce nombre limité de cas, on peut penser que chez des malades porteurs de lésions anciennes, des processus de fibrose rendent la dissémination granulique moins sensible au traitement par la streptomycine générale.

Dans 2 cas, les sécrétions sont restées positives. Cependant, dans les 2 autres, elles sont devenues négatives, et dans l'obs. XLVIII il faut noter la transformation du pronostic de cette malade entrant à l'hôpital avec une dissémination récente et étendue du processus tuberculeux se greffant sur une vieille lésion excavée. Quatre mois de traitement nettoient ces lésions récentes et permettent une cure chirurgicale qu'il n'était pas possible d'envisager à son entrée dans le service : cure chirurgicale et guérison.

CHAPITRE III

GRANULIE FROIDE

Ces trois observations (XXXV, XXXVI, XXXVII) répondent aux descriptions des granulies froides de Burnand et Sayé, Rist, Rolland, Hautefeuille, Duhamel, Delarue.

Nous retrouvons dans ces cas l'absence de fièvre, l'altération minime de l'état général, la pauvreté des signes physiques et des signes fonctionnels. « La discussion du diagnostic doit se faire seulement sur le vu des clichés », dit Delarue; effectivement, les clichés seuls sont démonstratifs.

Ils montrent (obs. XXXV, XXXVI, XXXVII) une dissémination miliaire, mais le tableau est dominé par l'aspect marbré des plages pulmonaires, les grains eux-mêmes ont l'air étoilés (obs. XXXV).

L'évolution des signes généraux fonctionnels et physiques est beaucoup moins démonstrative que pour les miliaires aiguës. Etant peu marqués au début, ces symptômes ont peu de progrès à faire.

Au point de vue général, on note un gain de poids, une reprise de l'appétit. Au point de vue physique, une diminution des signes physiques assez rapide, les râles sous-crépitants disparaissent complètement en trois mois : l'auscultation devient négative (obs. XXXV et XXXVII). La dyspnée régresse en quelques jours, la toux disparaît vite, l'expectoration positive à une première analyse (obs. XXXV) est négative quinze jours après et reste négative jusqu'à la fin. Les vitesses de sédimentation après une heure à 23 (XXV), 36 (XXXVI) et 31 (XXXVII) sont tombées à 8, 12, 14.

La radiographie subit l'évolution décrite : focalisation des images miliaires, mais ici moins rapide que dans les formes aiguës. Cet aspect réticulé paraît plus dense, plus tenace (obs. XXXV et XXXVII surtout).

Dans l'observation XXXVI, les clichés se sont rapidement nettoyés. En deux mois, on notait une disparition des images miliaires. Mais dans les observations XXXV et XXXVII, il faut compter cinq mois de traitement pour obtenir ce nettoyage : l'épaississement de la trame persiste.

Pour ces formes froides, excellents résultats, mais moins rapides, moins démonstratifs que dans les formes aiguës.

CHAPITRE IV

EVOLUTION DES TESTS BIOLOGIQUES

Trois examens ont été pratiqués :

— la bacilloscopie;

— la cuti-réaction;

— la vitesse de sédimentation.

1. — *La bacilloscopie.*

La bacilloscopie a été pratiquée chez tous les malades systématiquement tous les quinze jours ou toutes les trois semaines : bacilloscopie sur l'expectoration après homogénéisation et sur tubage gastrique.

Dans la première série des observations ayant trait aux miliaires aiguës pulmonaires pures, 17 cas : 16 ont eu des tubages toujours négatifs. Pour une seule malade (obs. XIV), cet examen fut positif, mais elle présentait de gros nodules sous-claviculaires gauches qui, en cours de traitement, se sont excavés, bien que la bacilloscopie soit devenue négative quinze jours après le début du traitement.

Dans les miliaires avec extension méningée : 13 malades :

5 avec miliaire pulmonaire et méningite d'emblée :

2 ont une bacilloscopie positive, dont 1 de ces 2 guérit (obs. XLV);

4 avec méningite survenant pendant le traitement :

2 ont une bacilloscopie positive, dont 1 va également guérir;

4 cas de méningite après guérison de la miliaire :

1 positive;

3 négatives, dont les 2 survivants.

Notons que la positivité de l'expectoration à l'entrée du malade n'est pas un facteur paraissant influencer le pronostic.

Ces résultats statistiques ne concordent pas exactement avec ceux trouvés chez l'enfant [21-4], où la bacilloscopie semble plus souvent positive, surtout dans les miliaires avec extension méningée (Debré : 12 cas [21]).

Ici, 13 cas de méningite : 5 avec B. K. + dans les crachats. (La preuve bactériologique est apportée avec plus de fidélité par l'examen ou l'ensemencement du liquide céphalo-rachidien sur milieu de Lowenstein; sur ces 13 cas, 10 sont positifs.)

17 cas de miliaire pulmonaire pure type Empis : 1 seul cas positif.

Soit 30 cas de miliaires pulmonaires accompagnés ou non de méningite : 6 seulement ont une bacilloscopie positive.

Dans les formes à type broncho-pneumonique, 4 cas nous apportent 3 positivités pour 1 négativité.

— Obs. XXXI : la bacilloscopie devient négative et l'évolution se comporte comme celle d'une miliaire typique.

— Obs. XXXIII : aucune modification des images en mie de pain, les crachats restent positifs.

— Obs. XXXII : régression des images radiologiques, les crachats devenant négatifs. Mort brusque dans une crise convulsive.

— Obs. XXXIV : tubages négatifs, bonne évolution radiologique.

Soit 3 cas de formes broncho-pneumoniques, où la négativité d'emblée ou acquise après peu de jours de traitement

semble un argument en faveur de leur assimilation aux miliaires vraies. L'évolution est, par la suite, comparable.

Un cas où la positivité persistante des crachats tend à faire penser à une évolution différente. Cette évolution va avoir lieu vers une tuberculose ulcéro-caséeuse commune.

En effet, les tuberculoses ulcéro-caséeuses communes sont beaucoup moins dociles à l'antibiotique. Et si l'on voit avec étonnement la fermeture de caverne ou la disparition d'infiltrats massifs, il faut logiquement penser au rôle du médicament sur les lésions bronchiques (ouverture de bronches de drainages obstruées) ou prédominance du facteur inflammatoire dans les grosses infiltrations que l'on voit régresser. La streptomycine joue sur l'élément inflammatoire, elle n'est pas active sur le caséum, sur les lésions fibreuses; elle ne peut rien sur les pertes de substances.

Dans les 4 cas qui sont à la limite où l'histoire, la clinique, suggèrent la miliaire, mais où la radiologie montre un aspect broncho-pneumonique des lésions, il semble que l'étude de la bacilloscopie dans le premier mois donne une notion de l'évolution future de la maladie. Dans les 3 cas où la bacilloscopie a été négative ou négativée en quinze jours, l'évolution fut celle des miliaires. Dans le cas où la bacilloscopie est restée positive, l'évolution fut celle des tuberculoses communes, inactivité du traitement, excavation des lésions.

II. — *La cuti-réaction.*

La cuti-réaction fut étudiée sur 21 malades, dont :

11 miliaires pulmonaires pures;

3 formes broncho-pneumoniques;

2 associations méningées;

2 miliaires ayant présenté une laryngite primitive;

3 granulies froides.

	Mil. pulm. aig.	Granulée froide	Mil. + Mén.	Miliaire + Laryngite	Formes broncho	Total	Evolution vers la mort ou défavorable.	Evolution favorable
Cuti — BK —	4	2	1			7	1	6
Cuti — BK +				2	2	4	2	2
Cuti + BK —	6		1		1	8	1	7
Cuti + BK +	1	1				1		2
Cuti—+ BK —						1		1

Pour les miliaires aiguës, 5 avaient une cuti négative, 6 une cuti positive. Ces 11 malades, qui tous avaient une bacilloscopie négative et des signes généraux pas plus marqués chez les uns que chez les autres, présentèrent une évolution fonctionnelle et radiologique comparable en trois à six mois. La réaction tuberculinique resta la même pour chacun, sauf dans l'observation VII, où, négative à l'arrivée, elle devint positive trois semaines plus tard.

La vitesse de sédimentation globulaire au bout d'une heure pour 2 des malades à cuti positive fut de : 34 et 44 à l'entrée. A la fin du traitement, de 6 et 5.

Pour ceux à cuti négative, elle fut de : 34, 60, 64, 28, 32, 20, à leur admission, et à leur sortie, de : 11. 7, 2, 3, 14, 7.

Donc, évolution favorable des images radiologiques, évolution favorable de la vitesse de sédimentation. Pas de modification des tests cutanés qui restent positifs ou négatifs pendant tout le séjour.

Pour les granulies froides, 3 malades ayant eu une rétrocession des images radiologiques, un abaissement régulier de la vitesse de sédimentation ont présenté : l'une, cuti et

bacilloscopie positive; les deux autres, cuti et bacilloscopie négative, et ces deux dernières avaient des antécédents tuberculeux (l'une d'elles, appendicectomie et hystérectomie pour lésion tuberculeuse) et un excellent état général et fonctionnel à leur arrivée : miliaire découverte par un examen radiologique systématique.

Miliaire et méningite. — Deux cas étudiés évoluant vers la mort, deux cas ayant une bacilloscopie négative, l'un avec une cuti positive, l'autre avec une cuti négative, et sans variation de ces tests pendant l'évolution.

Miliaire et laryngite. — Deux cas : la laryngite est primitive, la dissémination pulmonaire aiguë n'étant survenue qu'à la suite des lésions laryngées reconnues : la bacilloscopie est positive, la cuti-réaction est négative. De ces deux malades, l'un évoluera vers la guérison pulmonaire et laryngée, l'autre vers une amélioration pulmonaire sans rétrocession laryngée. Dans ces deux cas, état général altéré.

Enfin, les *formes broncho-pneumoniques* :

Deux fois la cuti est négative, alors que l'expectoration est positive. Une fois la cuti est positive, alors que l'expectoration est négative.

Signes généraux et fonctionnels comparables, vitesse de sédimentation élevée chez les trois.

La cuti restera négative chez les deux premiers pendant le traitement : l'un se dirigeant vers la guérison, l'autre ne réagissant pas ni cliniquement, ni radiologiquement, ni biologiquement.

Cette statistique n'est pas en elle-même très homogène, mais ses résultats concordent avec ceux de plusieurs auteurs ([7] Etienne Bernard en particulier) pour souligner l'indifférence de la réaction de Von Pirquet dans la miliaire.

De plus, les rapprochements faits entre la cuti-réaction et la vitesse de sédimentation marquent la dissociation de ces

deux réactions : « Les composants plasmatiques qui accélèrent la chute globulaire sont distincts de ceux qui modifient les réactions allergiques au cours des miliaires. » Notons l'absence de relation entre la cuti et la présence de bacilles de Koch dans les crachats. Etienne Bernard pense qu'il y a relation entre la cuti et l'état général : tous les malades classés dans les miliaires aiguës pulmonaires simples (10 dont la cuti a été recherchée) sont arrivés avec un état général affecté : 4 ont une cuti négative, 6 ont une cuti positive. Dans les granulies froides, où l'état général était excellent, 2 ont gardé une cuti négative, 1 une cuti positive.

Notons aussi que 3 de ces malades, ayant présenté une atteinte tuberculeuse de plus de six mois (deux laryngites, une annexite), avaient une cuti négative.

La réaction de Mantoux n'a pas été pratiquée régulièrement ici; peut-être ce test cutané a-t-il plus de valeur (Debré. E. Bernard [21-7]).

Cependant, d'après les résultats obtenus, Etienne Bernard, en particulier, n'ajoute pas foi à ces tests pour le diagnostic ou le pronostic des miliaires pulmonaires ou méningées (1) chez l'adulte.

III. — *La vitesse de sédimentation.*

Dans l'infection tuberculeuse, elle est accélérée. Cette accélération n'étant pas propre à l'étiologie tuberculeuse (elle existe dans tout phénomène inflammatoire ou congestif même physiologique comme les règles), elle n'a aucune valeur diagnostique, mais sa recherche a été systématiquement pratiquée une fois par mois chez 22 malades (chez les femmes, à huit jours de la période menstruelle).

Sur ces 22 malades, 19 évoluèrent favorablement; pour ceux-là, la courbe des vitesses de sédimentation est descen-

(1) Debré estime que dans la méningite de l'enfant le test de Mantoux est constant [21].

dante et se rapproche de celle exprimée ci-dessous (courbe C1) :

Pour ces 19 cas, la vitesse de sédimentation à la sortie des malades est inférieure à celle mesurée à leur arrivée.

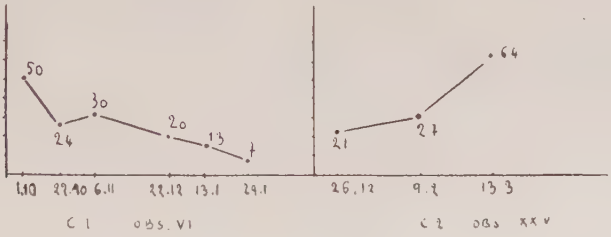
— Pour 13, elle est au-dessous de 15 millimètres.

— Pour 3, elle est encore de 60 (obs. XXXIV), 48 (obs. X), 21 (obs. XXIV), malgré une guérison radiologique et clinique comparable à celles des autres malades.

— Pour 2 malades, qui sont partis avec un nettoyage incomplet de leur champ pulmonaire (obs. XI et XXXI) ou après la guérison des lésions miliaires, mais avec la présence d'une spélonque (obs. XIV), la vitesse de sédimentation était respectivement de 45, de 21 et de 31.

Mais toutes ces courbes sont descendantes.

Parmi les 22 cas étudiés, 2 ont eu une évolution fâcheuse, la maladie a empiré. Ce sont les cas rapportés dans les observations XXV et XXXIII; les courbes sont ascendantes (courbe C 2) :



Une seule fois (obs. XLIX), la courbe de la vitesse de sédimentation est en défaut : à 2, à l'entrée du malade, elle s'élève progressivement, pendant les quatre mois de son séjour, jusqu'à 12 au moment de sa sortie, et malgré un très bon résultat clinique et radiologique.

Ainsi, la courbe des variations de la vitesse de sédimentation globulaire, au cours de ces miliaires traitées, reste bien dans le sens de l'évolution de la maladie. C'est, en somme, comme guide de l'amélioration que son étude est

intéressante. Et ce n'est pas son chiffre à l'entrée du malade qui importe, ni à sa sortie, mais son accélération régulière qui, dans la règle, est un signal d'alarme de l'inefficacité du traitement et de l'accroissement des phénomènes morbides, ou son retour vers la normale, test supplémentaire de l'atténuation extrême des phénomènes congestifs et inflammatoires des lésions, lorsque l'évolution de la maladie est favorable (1).

(1) Atténuation et non guérison absolue; obs. XVII : malade qui, après nettoyage complet des images pulmonaires miliaires, avait à sa sortie une V. S. à 6 mm., et qui un mois après faisait une méningite.

DEUXIÈME PARTIE

TRAITEMENT

I. — *Historique.*

La streptomycine fut découverte et extraite en 1944 par L.-A. Waksman, Elisabeth Bugie et Albert Shatz, des cultures de *Streptomyces Griseus*.

A ces noms il convient d'ajouter les noms de ceux qui ont mis au point les procédés d'extraction et de purification : Woodruff, Carter et Clark, Fried et Wintersteiner, puis Hoffhine Kuels, Peck, Craber, Waltie et Folkers.

A ces recherches de préparation s'associèrent celles portant sur l'activité antibactérienne de cette substance. Plusieurs germes se montrèrent sensibles, et en particulier le *Myco bacterium tuberculosis*.

Cette action antibiotique vis-à-vis du B. K. fut démontrée par les travaux de Youmans, Feldman et Hinshaw, Shatz et Waksman, Emmart, Levaditi et Henry en France.

Elle fut démontrée sur la tuberculose expérimentale par de nombreux chercheurs, et il faut citer là encore les auteurs américains Feldman, Hinshaw et Marm, Smith, Mac Closky, Jackson et Bauer, Youmans, Mac Carter.

En France, Levaditi et Vaisman et leurs collaborateurs y ajoutèrent la preuve de leurs expériences.

II. — *Propriétés.*

La streptomycine est une poudre blanche, crème, quelquefois un peu rose : il s'agit de sels, sulfate, chlorhydrate, calcium-chlorid, solubles.

Beaucoup moins thermolabile que la pénicilline, elle se conserve à la température ordinaire, au-dessous de 15°. Les solutions aqueuses conservent leur activité pendant une quinzaine de jours.

— Au point de vue chimique, c'est une base organique forte. La pénicilline est un acide faible. Donc, à l'inverse de la pénicilline, qui agit mieux en milieu acide, la streptomycine exige un milieu basique.

— L'action de la streptomycine au point de vue biologique est due à sa fixation sur le corps microbien. (Perte de poids de streptomycine mise en présence de corps bactériens.) Elle sera donc bactériostatique, inhibant la fonction de reproduction bacillaire, mais à dose plus forte bactériolytique.

— Devant l'efficacité de la streptomycine en face du bacille tuberculeux et son innocuité sur l'animal, elle fut introduite en thérapeutique humaine.

III. — *Présentation. — Dosage. — Titrage.*

Au début, Waksman a défini arbitrairement l'unité de streptomycine par des procédés biologiques. Une unité était la quantité de streptomycine nécessaire pour inhiber complètement la multiplication d'une souche déterminée de colibacille (*Escherichia coli*). Cette unité est l'unité « S ».

Waksman a défini biologiquement deux autres unités, L et G.

Mais bientôt on tendit à mesurer pondéralement la streptomycine, et on définit l'unité pondérale de streptomycine comme égalant 1 microgramme. Cette unité correspond à environ 1 unité S de Waksman. (Décision de la Food and Drud Administration of the Federal Security Agency, 15 juill. 1946.)

Donc, un millionième de gramme de streptomycine = 1 unité S = 1 microgramme.

La streptomycine, quel qu'en soit le sel, est présentée dans des flacons de 20 cm³, contenant 1 gramme de produit sec en poudre, soit un million d'unités.

Ces flacons doivent être conservés à une température au-dessous de 15°.

IV. — *Utilisation. — Dilution et concentration.*

Les solutions préparées avec du sérum physiologique doivent être utilisées dans les vingt-quatre heures.

Les dilutions couramment utilisées sont :

— de 1/20 pour les injections intramusculaires, soit de 20 cm³ de sérum pour 1 gramme de streptomycine (50.000 unités par centimètre cube de solution);

— de 1/100 ou 2/100 pour les injections intrarachidiennes, soit 100 ou 200 mg., 100.000 ou 200.000 unités pour 10 cm³ de sérum.

V. — *Voies de pénétration.*

Les injections intraveineuses sont abandonnées, entraînant des phénomènes d'intolérance de type histaminique. Elles entraînent rapidement des scléroses veineuses. La streptomycine introduite par voie veineuse ne persiste pas dans le sang et s'élimine plus rapidement que par les autres voies. Seul le goutte à goutte I.V se justifie, mais n'est pas utilisé en pratique courante.

Les injections sous-cutanées ne sont pas employées du fait de réactions locales douloureuses souvent importantes, et de la diffusion beaucoup plus lente.

L'administration *per os* ne permet pas au produit de passer dans le sang, l'intestin paraissant une barrière imperméable pour la streptomycine qui ne le traverse ni dans le sens de l'absorption ni dans celui de l'élimination. La streptomycine est éliminée par le rein. La voie buccale ne sera pas utilisée

pour le traitement général. Elle ne sera valable que pour une thérapeutique directe du tractus digestif.

Les injections intramusculaires seront celles couramment utilisées.

Injections intrarachidiennes. La pie-mère semble, elle aussi, peu perméable à la streptomycine. Dans les cas de méningite, cette voie sera donc empruntée (Damade, Debré, Hinshaw [18, 21, 43, 46]).

VI. — *Les doses.*

In vitro, il faut 50 microgrammes par centimètre cube pour obtenir un effet bactériolytique (Youmans et Feldman).

Pour obtenir un arrêt de multiplication des germes, il a fallu un microgramme par centimètre cube dans 70 % des 58 souches étudiées par Youmans.

Pour obtenir ce même effet bactériostatique en milieu humain, Keeffer estime que le médicament doit être 4 ou 8 fois plus concentré qu'*in vitro*. Ce qui donne comme base moyenne du traitement une concentration sanguine de streptomycine de 4 à 8 microgrammes par centimètre cube.

Dans le taux de médicament dans le sang et dans l'étude de la résistance des bacilles résident les bases biologiques du traitement et de sa conduite.

VII. — *La méthode couramment utilisée.*

Elle consiste en injections intramusculaires de 1, 2, 3 grammes par jour, réparties en 8, 6 ou 4 injections. Donc, toutes les trois, quatre ou six heures.

Dans le service ont été utilisées pour ces malades les doses et technique suivantes : jusqu'en août 1948, 2 grammes par jour en principe réparties en 6 piqûres intramusculaires, une toutes les quatre heures, à une dilution de 1/20.

VIII. — *La méthode actuelle.*

Depuis août 1948, deux injections intramusculaires de 1 gramme de streptomycine chacune, dilué dans 20 cm³ de sérum physiologique, soit 2 grammes *pro* die comme précédemment.

A. — Base biologique de cette méthode.

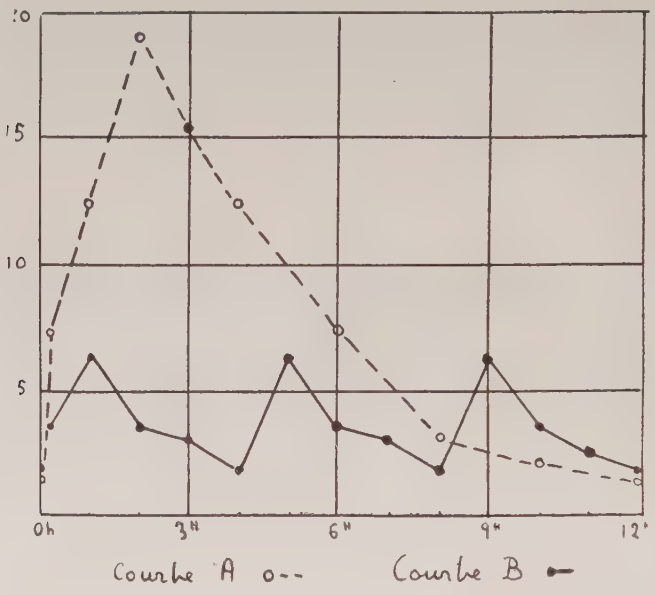
Chez une malade semblant présenter une streptomycinorésistance, il fut prouvé, à la suite des recherches effectuées dans le service par Dulong de Rosnay, que la résistance du B. K. était normale, mais que la concentration sanguine ne dépassait pas 2 à 3 microgrammes. On tenta, en augmentant la dose d'une injection et en diminuant leur nombre pour obtenir une dose totale identique, d'augmenter cette concentration : on institua deux injections par jour de 1 gramme chacune, une toutes les douze heures. Les dosages de streptomycine dans le sang effectués toutes les heures pendant une demi-journée se montrèrent favorables : le taux de médicament après l'injection était infiniment plus élevé.

Devant l'inefficacité du traitement jusqu'à ce moment et son activité à partir de nouveau rythme, chez cette malade on tenta d'étendre cette méthode de deux injections à d'autres malades en vue d'obtenir un meilleur rendement thérapeutique de cette dose de 2 grammes *pro die*.

On essaya d'abord sur quelques malades, dont le taux de streptomycine dans le sang fut étudié toutes les heures.

La courbe A, ci-dessous reproduite, exprime une concentration sanguine de 19 microgrammes deux heures après l'injection, clocher bien supérieur à ceux obtenus par les injections de 333 mg., qui, chez la même malade (courbe B), est à 6 microgrammes.

Ce taux se maintient supérieur au taux maximum obtenu avec les injections fractionnées de 333 mg. jusqu'à la sixième heure.



A la huitième heure, il égale 3 microgrammes.

A la douzième heure, il est légèrement inférieur au taux obtenu trois heures après l'injection de 333 mg.

Donc, concentration bien supérieure dans les six premières heures et relativement égale dans les six dernières.

Cette courbe est celle d'une malade à faible concentration sanguine.

Sans attacher de valeur quantitative à ce graphique, on peut remarquer que l'aire de la courbe A est supérieure à celle de la courbe B pour des points de départ et d'arrivée sensiblement identiques. Donc, concentration moyenne plus importante dans la courbe A.

Les tableaux présentés par MM. Ch. Dulong de Rosnay et J. Masquelier [26], et répondant à 250 dosages, sont très probants.

TABLEAU I.

DOSES INJECTÉES	CONCENTRATION DANS LE SANG en microgrammes par cm³	
	Max.	Après 4 heures
166 mg.	5 à 15	1 à 2
333 mg.	6 à 25	1,5 à 6

TABLEAU II.

DOSES INJECTÉES	CONCENTRATION DANS LE SANG en microgrammes par cm³		
	Max.	Après 4 heures	Après 12 heures
500 mg.	15 à 30	5 à 8	traces
1 g.	20 à 60	10 à 15	2 à 5

« Le maximum de concentration se montre nettement plus élevé. Une injection unique prolonge considérablement la durée de la concentration bactériostatique. »

B. — Les résultats cliniques.

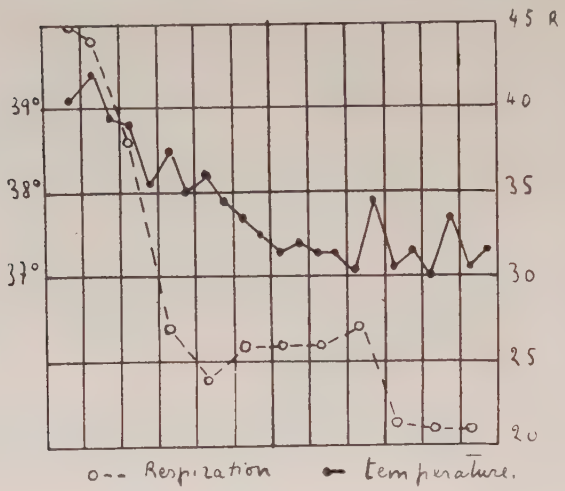
A l'appui de ces résultats de laboratoires et en considérant aussi que les malades supportaient beaucoup plus facilement deux piqûres par jour que six, cette technique fut adoptée pour toutes les malades présentant une tuberculose miliaire au mois de septembre 1948.

Les sujets déjà en traitement présentèrent, par la suite, une évolution clinique et radiologique absolument comparable à celle observée avec le régime des injections fractionnées, aussi nous n'y reviendrons pas.

Les troubles de l'équilibre et de l'acuité auditive ne furent pas modifiés.

Chez les sujets entrés à partir de cette date, et chez lesquels fut adopté, à leur arrivée, ce rythme de deux injections, il semble que la température et les signes fonctionnels, et en particulier la dyspnée, soient plus brutalement encore atténués.

Courbe de dyspnée. — Courbe thermique.



Obs. XLVI.

Ainsi, en conclusion, il semble bien que le rythme de deux injections par jour pour une dose totale de 2 grammes de streptomycine soient, pour la tuberculose miliaire de l'adulte, un excellent mode de traitement réunissant l'avantage de diminuer le nombre des piqûres en augmentant l'efficacité du médicament, et en jugulant plus rapidement les symptômes.

IX. — *Les « substances retard ».*

Malgré cette plus grande concentration obtenue par des injections plus massives, il est des sujets qui présentent soit une absorption, soit une élimination trop rapide : clocher brusque avec brusque chute de la courbe. Et l'on a été amené à utiliser comme pour la pénicilline du Subtosan. Kolmer [48], en Amérique, avait essayé d'autres produits et d'autres techniques sans bons résultats.

Dans le service, avec le Subtosan 25 comme solvant de la streptomycine, les courbes obtenues marquaient un clocher entre la deuxième et la quatrième heure suivant l'injec-

tion, avec une teneur en streptomycine de 8 à 10 microgrammes par centimètre cube de sang douze heures après une injection de 1 gramme.

Donc, ici, meilleure concentration encore pour une même dose; mais, dans la plupart des cas, les avantages sont dépassés par les inconvénients : Difficulté de préparation, d'injection, de résorption; ce qui, pour le moment, limite la méthode aux cas d'élimination anormalement rapide.

X. — *Conduite et contrôle du traitement.*

L'efficacité, le résultat du traitement, dépendent de trois facteurs principaux :

1° la vascularisation du foyer;

2° la concentration du médicament dans le sang à une dose bactériostatique;

3° la résistance du germe.

1° *La vascularisation du foyer.*

Le premier de ces facteurs, qui explique l'inefficacité de la streptomycine vis-à-vis des lésions scléreuses, fibreuses, cloisonnées, comme les anciennes cavernes organisées, la tuberculose annexielle, est un élément de réussite pour la tuberculose miliaire. Les lésions ici minimes, d'origine hématogène, congestives, dans les miliaires aiguës, sont l'objet d'une bonne irrigation et parfaitement accessibles au médicament véhiculé par le sang. Aussi la miliaire pulmonaire va-t-elle répondre dans sa symptomatologie, dès le début du traitement.

Au niveau des méninges qui constituent un filtre pour la streptomycine, l'action sera moins directe et nécessitera des injections intrarachidiennes.

2° *Concentration du médicament dans le sang.*

Celle-ci dépend de la dose injectée et de l'élimination = élimination rénale.

Si l'élimination est plus rapide que normalement, comme dans le cas cité plus haut, la concentration sanguine va être insuffisante pour une dose courante, comme chez cette malade (2 grammes par jour) : le traitement est inefficace.

D'où l'importance capitale de ce dosage permettant d'éliminer ou d'affirmer avec certitude cette cause d'échec et d'y remédier, soit en augmentant la dose, soit en relevant le seuil rénal, en retardant l'élimination.

De même, chez des malades ayant une légère insuffisance rénale, l'élimination est beaucoup plus lente et nécessite des doses plus faibles pour des concentrations identiques. Deux fois dans le service, la courbe de concentration sanguine, qui se montrait très élevée pour la dose injectée, a permis de dépister des lésions rénales inconnues et de diminuer la dose quotidienne de médicament.

Ce dosage s'avère donc indispensable, la perméabilité rénale étant variable, pour assurer : d'une part, l'efficacité du traitement, et, d'autre part, éviter les accidents toxiques par excès de médicament.

3° *La streptomycino-résistance.*

Autre cause d'insuccès thérapeutique.

Elle fut démontrée expérimentalement par les travaux de Youmans et Williston [68]. Sur 18 races de B. K. cultivées sur bouillon streptomyciné, 14 augmentèrent de 1 à 100 fois leur résistance initiale.

La labilité initiale du B. K. à la streptomycine paraît avoir été, dans la moyenne des cas, autour de 2 microg. *in vitro*, 1,56 microg. ou moins par ml de milieu pour 90 % des 131 races étudiées par Youmans et Karlson [69]. Donc, faible proportion des souches spontanément résistantes.

Parmi les malades présentés, un n'a pas réagi au traitement, ni du point de vue clinique, ni au point de vue radiologique, mais malheureusement la résistance des B. K. n'a pas été mesurée.

Dans le service de M. le Professeur Damade, depuis l'ouverture du centre, un seul cas de streptomycino-résistance du B. K., dépassant 20 microgrammes *in vitro*, fut constaté à la suite d'un traitement prolongé pour tuberculose bronchique.

Dans d'autres cas, et en particulier une méningite, dont l'observation a été rapportée, à la troisième récidive, les signes cliniques s'amendèrent rapidement à nouveau et témoignèrent d'une sensibilité conservée du bacille vis-à-vis du médicament.

Cette recherche de la sensibilité bactérienne vis-à-vis du médicament est donc d'une grande valeur dans la menée du traitement : la streptomycino-résistance, qui s'accroît au cours du traitement, commande soit l'augmentation massive de la dose, soit l'association de P.A.S.

Certains auteurs, avant même d'avoir utilisé ce médicament, voyaient déjà se profiler l'ombre de la streptomycino-résistance.

Cette notion est indiscutable, mais en ce qui concerne l'évolution des 50 cas de tuberculose miliaire présentés : 4 seulement n'ont pas répondu au traitement.

Ce résultat n'est pas une preuve, puisque à l'heure actuelle on pense que la plupart des formes bacillaires sont sensibles, que seuls quelques individus bacillaires sont résistants, et qu'après les premiers effets du traitement, favorables sur la colonie labile, le développement et la multiplication de la colonie résistante sont à la base de la rechute et de la streptomycino-résistance.

Sans nier ces faits qui existent peut-être chez tous les malades, notons qu'au point de vue clinique, 8 malades sont guéris depuis plus d'un an et n'ont pas eu de rechute; que si la streptomycino-résistance existe chez eux, les bienfaits du médicament, tant en anéantissant une partie des germes pathogènes qu'en augmentant la défense naturelle du malade, permettent des pronostics autrement favorables qu'avant la découverte du médicament.

A l'heure actuelle, on ne peut parler de streptomycino-résistance sans penser aux nouveaux produits chimiques bactériostatiques, et à l'acide para-amino-salicylique en particulier. Sans action directe sur les miliaires, le P.A.S. est utilisé concurremment à l'antibiotique quand les B. K. sont devenus streptomycino-résistants. Son expérimentation est encore très récente, mais des résultats favorables et encourageants sont déjà publiés [62].

XI. — *Les accidents thérapeutiques.*

Comme l'ont étudié en détail les Américains [28] et différents auteurs français en clinique [19 et 42], les accidents dus au médicament, et quels qu'en soient ses sels (la dihydrostreptomycine est moins toxique), sont assez constants, l'un d'eux spécialement : l'atteinte des fonctions vestibulaires. Avec 3 grammes par jour, ces accidents vestibulaires ont lieu au vingt et unième jour environ; à dose plus faible, autour du vingt-huitième jour. Cela correspond à peu près à nos observations :

Sur 24 malades étudiés à ce sujet, 13 présentèrent ces troubles de l'équilibre après un mois de traitement approximativement; 5, de huit à vingt et un jours après le début du traitement; trois après un mois : trente-cinq jours (obs. XI), trente-six jours (obs. XXIV), avec inexcitabilité totale des deux labyrinthes le quarante et unième jour, trente-huit jours (obs. XXV). Une malade (obs. X), ayant présenté une crise abdominale douloureuse avec vomissements, n'a pas eu de vertiges.

Les vertiges sont soit très discrets, gênant le malade au moment du lever ou lors d'un travail minutieux (obs. XXI, VII), soit intenses, caractérisés par une inexcitabilité complète des labyrinthes, et se traduisant par un déséquilibre empêchant la marche (obs. VI, XXIV). La plupart du temps, la marche est possible, mais titubante, incertaine, avec sen-

sation de chute nécessitant souvent l'utilisation d'un appui, une chaise ou une canne (19 cas sur 24). Les troubles vertigineux sont chez certains malades plus accentués dans l'obscurité ou la pénombre. Une fois (obs. XII), les vertiges apparus un mois après le début du traitement régressèrent dans les semaines suivantes, bien que le traitement fût continué quatre mois en tout. Chez plusieurs malades (obs. XXXIV, XI, XXIV, XXV), association de nausées et vomissements [20]. Il leur fut administré des antihistaminiques de synthèse, Phenergan (3.277 R.P.), dont l'action ne fut pas très efficace sur les vertiges, mais remarquable sur les vomissements. Deux fois on note des éruptions urticariennes prurigineuses généralisées sur tout le corps (obs. XXX, important; obs. VI, discret) et qui disparurent en huit à quinze jours *sans arrêt* de traitement.

Dans un seul cas (ici j'excepte les cas où il y a lésions méningées), il y eut diminution de l'acuité auditive (obs. XVI), mais qui revint à la normale par la suite, alors que les troubles de l'équilibre furent encore constatés deux mois après l'arrêt du traitement.

Dans un cas (obs. XXXII), l'évolution favorable des lésions pulmonaires fut interrompue par la mort brusque dans un tableau de phénomènes bulbaires, de dyspnée intense, cyanose et syncope, succédant à des crises de vomissements, puis de convulsions généralisées, avec perte d'urine, sans que l'on ait constaté de signes méningés. Ces accidents neurotoxiques semblent bien dus au médicament et non à la voie d'introduction [19].

Là se résument, en somme, les accidents toxiques : troubles labyrinthiques pouvant aller jusqu'à l'inexcitabilité totale et entraîner des troubles importants de l'équilibre et pouvant persister après arrêt du traitement et sans que l'on en connaisse le mécanisme.

Troubles nauséeux, en dérivant sans doute.

Eruptions à type d'urticaire ou rubéoliformes passagères.

Crises convulsives pouvant entraîner la mort.

Pas de troubles de l'audition; pas de troubles de la vue appréciables et persistants chez les malades présentés, hormis un cas avec association méningée (et dus à la méningite : tubercules choroïdiens typiques); pas de néphrite, mais il est nécessaire de surveiller l'état rénal, plusieurs autres malades du service ayant présenté albuminurie et cylindrurie.

Au point de vue local, les injections sont légèrement douloureuses, mais en général très bien supportées. Les injections de 1 gramme dilué dans 20 cm^3 de sérum entraînaient une douleur plus vive certainement, mais compensée par la fréquence moins grande des piqûres : 2 par jour, au lieu de 6, et acquéraient la faveur des malades. Certains auteurs ajoutent de la novocaïne pour éviter ces réactions douloureuses locales. Dans le service, il n'a pas paru nécessaire d'utiliser cette méthode.

Parlant de la toxicité de la streptomycine, notons les accidents cutanéo-muqueux du personnel infirmier, signalés par de nombreux auteurs américains et français, et rencontrés chez toutes nos infirmières.

XII. — *Durée du traitement. — Critères de guérison.*

La durée du traitement s'échelonne entre deux et six mois; les doses, en moyenne, entre 200 et 300 grammes. Chez les 3 malades guéris, rentrés chez eux, et qui un mois après sont revenus avec un syndrome méningé, les doses totales et le temps de traitement avaient été les suivants (au premier séjour) :

Obs. XVII : miliaire pure, 245 g., 4 mois;

Obs. XX : miliaire pure, 180 g., 3 mois.

Obs. XXI : miliaire pure, 180 g., 3 mois.

Les images pulmonaires étaient parfaitement nettoyées, la vitesse de sédimentation tombée à 6 (obs. XVII), à 3 (obs. XX).

Pour l'observation XX, le liquide céphalo-rachidien était normal.

Les 35 autres malades ayant quitté le service après nettoyage pulmonaire n'avaient pas de garantie de guérison meilleure que ces 3 sujets. Aucun de ces 35 n'a récidivé ni présenté une nouvelle généralisation tuberculeuse (sauf 1 malade, obs. XV, ayant présenté dans ses antécédents une localisation ostéo-articulaire, est revenu dans le service deux mois après la fin du traitement avec un abcès froid costal).

Huit d'entre eux sont sortis depuis un an ou plus et nous tiennent au courant de leur bon état de santé.

L'élément capital de l'arrêt de la thérapeutique reste la radiologie. Après plusieurs semaines de traitement, le malade a un bon état général, les signes fonctionnels ont disparu depuis longtemps, les analyses sont négatives, les stigmates radiographiques restent l'élément qui rétrocède le moins vite.

En règle, pas d'amélioration avant un mois, pas de nettoyage complet avant trois mois.

Lorsque les images miliaires ont disparu, lorsque la radiographie traduit deux champs pulmonaires libres, avec quelques calcifications, une légère augmentation de la trame, mais sans nodules au niveau des points de jonction de ce réseau broncho-vasculaire, il semble que l'on soit en droit d'arrêter le traitement.

Dans le service, nous attachions une certaine importance à la vitesse de sédimentation. Lorsqu'un malade, après trois, quatre ou cinq mois d'antibiotique, avait un bon nettoyage radiologique et une vitesse de sédimentation revenue aux alentours de la normale, son cas paraissait favorable. Pour un malade qui, sans autre raison, conservait une vitesse de sédimentation très accélérée, la durée du traitement était, si possible, un peu prolongée. Les 3 cas de récidive méningée relatés plus haut restent cependant les témoins que nos tests de guérison ne sont pas absolus.

Tableau des 50 cas de miliaire pulmonaire traités par la streptomycine.

Légende.

Sexe :

F = féminin;

M = masculin.

Age.

Poids :

E : à l'entrée;

S : à la sortie.

Preuve de la nature tuberculeuse des lésions traitées :

B : bactériologique;

A : anatomique;

C : clinique.

Formes cliniques :

MA : miliaire pulmonaire aiguë isolée;

MA+M : miliaire et méningite;

MA+L : miliaire et laryngite;

MA+E : miliaire et épididymite;

MA+UC : miliaire et tuberculose ulcéro-caséeuse;

MA+TR : miliaire et tuberculose rénale;

B.P. : forme broncho-pneumonique;

G.F. : granulie froide.

Evolution pulmonaire :

Evolution de la lésion associée :

R : régression;

A : atténuation;

E : évolution des lésions malgré le traitement;

UC : évolution vers une lésion ulcéro-caséeuse;

O : pas de lésions associées.

La place de la + dans l'une ou l'autre de ces deux colonnes indique la lésion responsable du décès.

Dose de streptomycine exprimée en grammes.

Date de sortie des malades.

Durée du traitement exprimée en mois.

Terminaison et remarques.

Le terme guérison est employé ici en opposition au terme « amélioration »; il signifie nettoyage radiologique sans récidive ou autre localisation tuberculeuse depuis la date de fin du traitement.

N° des OBSERVAT.	NOMS	SEXE	AGE	POIDS E	POIDS S	PREUVE	F. CLIN.	EVOL. PULM.	EVOL. LÉSION ASSOCIÉE	DOSE TOTALE	DATE DE SORTIE	DURÉE du TRAIT.	TERMINAISON ET REMARQUES
I	Ber.	M	20			C	MA	R	O	200	7-9-48	4	Guérison.
II	Gir.	M	42			C	MA	R	O	180	16-4-48	3	Guérison.
III	Ket.	M	19			C	MA	R	O	50	16-3-48	1	Américain rentré aux U.S.A. pour achever son traitement.
IV	Bod.	F	27	52,6	61,6	C	MA	R	O	350	13-10-48	6	Guérison.
V	Des.	F	32	39,4	43,2	C	MA	R	O	238	29-9-48	5	Guérison.
VI	Eus.	F	18	41	49,9	C	MA	R	O	250	31-1-48	4	Guérison.
VII	Fav.	F	16	40	47,7	C	MA	R	O	120	11-4-48	2	Guérison.
VIII	Gir.	F	40	38,5	49,4	C	MA	R	O	236	3-6-48	6	Guérison.
IX	Lar.	F	21	42,7	43,1	C	MA	R	O	300	28-8-48	5	Guérison.
X	Mar.	F	20			C	MA	R	O	120	4-10-47	2	Guérison.
XI	Mor.	F	25			C	MA	R	O	180	14-9-47	3	Guérison (persistance de quelques granulations).
XII	Mou.	F	26	43,5	46,3	C	MA	R	O	180	25-5-48	3	Guérison.
XIII	Nad.	F	19	42,6	47,8	C	MA	R	O	200	10-1-48	3	Guérison.
XIV	Sar.	F	21			B	MA	R	O	239	2-12-48	4	Evolution vers la spélongue d'un infiltrat sous-claviculaire. Guérison des lésions miliaires.
XV	Tal.	F	29	46	62	C	MA	R	O	218	26-10-48	5	Guérison.
XVI	Lac.	M	45			C	MA+E	R	R	350	6-6-48	6	Guérison : miliaire et génitale après épididymectomie.
XVII	Cou.	M	36			A	MA+M	R	E : ±	245	18-5-48	6	Mort : rechute méningée après nettoyage radiologique.
XVIII	Dia.	M	46			B LCR	MA+M	A	E : ±	30	21-4-48	1/2	Mort 15 jours après son arrivée.
XIX	Vid.	M	46			B LCR	MA+M	A	E : ±	166	9-8-47	3	Mort.
XX	Mat.	M	25			B	MA+M	R	R	420	29-9-48	7	Amélioration. Bon état actuel, arrêt de tout traitement depuis deux mois.
XXI	Fra.	M	20			B LCR	MA+M	R	R	180	26-7-48	3	Miliaire pulmonaire guérie : rechute méningée jugulée : arrêt du traitement depuis un mois.
XXII	Mar.	F	30			B LCR	MA+M	R	E : ±	174	6-6-48	2	Mort. Méningite apparue au cours du traitement.
XXIII	Nog.	M	29			B	MA+L	A	R	216	6-9-48	4	Persistance d'un infiltrat sous-claviculaire droit.
XXIV	Dar.	F	26			B	MA+L	R	R	180	27-12-47	5	Guérison.
XXV	Gui.	F	19				MA+L	R	E	180	7-3-48	4	Atténuation des images miliaires. Aggravation laryngée.
XXVI	Gau.	M	19			B	MA+UC	E	E	60	5-5-48	2	Aucune amélioration.
XXVII	Pey.	M	33			C	MA+E	R	R	278	13-7-48	5	Guérison.
XXVIII	Que.	M	24			B	MA+E	R	R	271	3-6-48	5	Amélioration radiol. et génitale. Malade encore subfébrile.

XXIX	Hal.	F	32				MA+TR +UC	A	A	100	25-10-47	1,5	Amélioration très notable des lésions, mais persistance d'un mauvais état général.
XXX	Lef.	F	34			B	MA+UC	E : ±	E	54	27-9-48	1	Mort. Evolution de la dissémination pulmonaire malgré le traitement.
XXXI	Aur.	M	36			C	BP	R	O	288	24-6-48	6	Nettoyage incomplet : éthylisme du malade qui a motivé son renvoi.
XXXII	Lam.	M	20			B	BP	A	±	50	14-2-48	1	Mort par convulsions généralisées.
XXXIII	Ray.	M	25			B	BP	E	O	164	9-10-47	4	Aucune amélioration.
XXXIV	Roy.	F	38			C	BP	R	O	259	25-8-48	4	Guérison.
XXXV	Lep.	F	37	42,2	47,8	B	GF	R	O	280	26-3-48	5	Guérison.
XXXVI	Lu.	F	25	41,6	43	C	GF	R	O	122	14-8-47	3	Guérison.
XXXVII	Aug.	F	22	43,3	46	C	GF	R	O	343	18-11-48	6	Guérison
XXXVIII	Dem.	F	21			C	MA+L	R	R	105	1-8-47	3	Guérison et rechute de la miliaire actuellement traitée et en voie de guérison.
XXXIX	Auc.	F	21			C	MA+L	R	R	240		5	Guérison : effacement d'une image cerclée.
XL	Lan.	M	19			B	MA+L	A	R	196		4	Persistance de quelques nodules.
XLI	Rom.	M	21				MA+M	R	E ±	140	7-10-47	3	Mort par méningite survenue après régression de la miliaire pulmonaire.
XLII	Sou.	F	24			C	MA+M	R	E +	500	Nov. 48	15	Mort après une longue période de régression incomplète par une accentuation finale de ce syndrome méningé. La miliaire pulmonaire avait régressé.
XLIII	Pri.	M	32			B	MA+M	E ±	E ±	180	25-7-47	3	Mort sans régression des lésions pulmonaires ou méningées.
XLIV	Boi.	F	14			B	MA+M	R	E ±	130	20-9-47	3	La malade a été enlevée par sa famille le 31 juillet pour être ramenée le 16 août, dans un état désespéré.
XLV	Tho-.	F	14			B	MA+M	R	R	400	5-12-47	6	Régression de la miliaire et de la méningite.
XLVI	Lat.	M	43			C	MA+M	R	R	—	En trait.	—	Guérison de la miliaire pulmonaire. Régression de la méningite.
XLVII	Cha.	M	25			C	MA+M	E	E	124	13-8-48	2	Etat stationnaire chez un malade entré cachectique.
XLVIII	Com.	F	28			B	MA+L +UC	R	RR	350	30-8-47	4	Régression de la miliaire. Disparition de la laryngite. Effacement spélonque dr. Possibilité de cure chirurgicale sur spélonque gauche.
XLIX	Lam.	F	18	48	49	C	MA	R	O	240	5-1-49	4	Vitesse de sédimentation : 2 cm. à son entrée. Effacement des images miliaires : 12 cm. à la sortie.
L	Bau.	M	22			B	MA+TR	R	R	250	Juin 48	4	Régression d'un gros rein. Négativation des crachats et des urines.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié 50 cas de tuberculose miliaire pulmonaire, dont :

a) Tuberculose miliaire aiguë pulmonaire pure.

17 cas : 17 guérisons complètes, soit 100 %, dont 30 % datant de plus d'un an;

Dans un cas : apparition, deux mois après, d'un abcès froid costal.

b) Miliaire à aspect radiographique broncho-pneumonique : type III de Delarue.

4 cas :

1 guérison;

2 régressions, dont 1 décès par accident neurotoxique;

1 cas sans amélioration.

c) Formes froides.

3 cas : 3 guérisons.

d) Miliaire avec association méningée.

13 cas traités :

sans injections intrarachidiennes :

3 malades : 3 décès, 0 % de guérison;

avec injections intrarachidiennes de streptomycine :

10 malades :

6 décès;

4 régressions, soit 40 %, dont :

2 guérisons depuis plus de trois mois;

2 malades encore en traitement;

donc, sur 13 malades, 9 décès, soit 30 % de guérisons.

e) Miliaire pulmonaire avec laryngite.

6 cas : 6 régression des lésions pulmonaires :

4 complètes;

1 incomplète avec persistance des lésions laryngées;

1 incomplète par insuffisance de traitement : rechute pulmonaire, actuellement en voie de guérison.

f) Miliaire pulmonaire avec lésions génitales ou rénales.

3 cas : 3 guérisons.

g) Miliaires d'accompagnement d'une lésion ulcéro-caséeuse pulmonaire ancienne.

4 cas :

2 cas sans amélioration;

2 régressions de la miliaire, permettant l'intervention chirurgicale sur la lésion fibreuse excavée.

En résumé, sur 50 cas, au point de vue évolution des lésions miliaires pulmonaires :

10 % sont restés sans aucune amélioration (un mort quinze jours après son entrée);

90 % ont réagi favorablement .

26 % : régression incomplète, dont une récidive de miliaire pulmonaire;

64 % : retour à une image pulmonaire normale.

Ces résultats confirment la très grande labilité des tuberculoses miliaires pulmonaires à la streptomycine.

Cependant, le pronostic est fonction des lésions associées.

Les miliaires pulmonaires pures typiques aiguës ou froides, primitives, sans association, forment le groupe le plus favorable.

C'est l'atteinte des méninges, possible à tous moments, qui est extrêmement à craindre. Nous notons 70 % de décès, proportion très importante qui, malgré les succès au niveau du poumon, obligent à garder une prudente réserve dans le pronostic. L'apparition de la méningite étant très insidieuse chez les malades en traitement, il est capital de la dépister par une rachicentèse au moindre soupçon et de pratiquer un traitement d'attaque intrarachidien.

Les associations laryngées ou génitales sont moins gênantes; elles ont par elles-mêmes une action moins directe sur la vie du malade. Elles bénéficient avec grand profit du traitement.

Les miliaires à type broncho-pneumonique ouvrent le problème de l'action de la streptomycine dans les tuberculoses ulcéro-caséeuses communes. Pour des lésions bien comparables, par l'aspect radiologique, par l'histoire de la maladie et la symptomatologie, l'évolution s'est faite soit vers une régression complète comme pour les miliaires, soit vers l'excavation comme pour un gros foyer broncho-pneumonique banal : ici, la streptomycine sera moins efficace. Elle le sera moins encore dans les miliaires secondaires à une vieille lésion cavitaire. Dans ce cas d'atteinte tuberculeuse ancienne, des réactions de fibrose ménagent des zones mal irriguées, caséeuses, où l'antibiotique ne pénètre pas. Après un mieux clinique de quelque temps, période de désintoxication, ces

malades peuvent reprendre leur évolution fâcheuse. Mais ils peuvent aussi voir les lésions récentes s'effacer et retrouver l'heure chirurgicale et la guérison complète inespérée.

C'est par la possibilité des cas défavorables, par la nécessité de l'étude régulière des éléments biologiques, que l'emploi de la streptomycine reste chose délicate. L'évolution clinique et radiologique détermine le traitement. Mais les recherches de la concentration du médicament dans le sang, de la sensibilité des souches (streptomycino-résistance), demeurent nécessaires si l'on veut éviter une médication malgré tout toxique dans des cas ou des circonstances où elle ne sera pas efficace.

La streptomycine n'est pas le remède absolu de la maladie tuberculeuse, mais elle reste, pour le moment, un antibiotique puissant du bacille de Koch, et la tuberculose miliaire en constitue une des plus belles indications thérapeutiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

P. le Doyen :
L'Assesseur,
L. CHELLE.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
R. DAMADE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 22 mars 1949.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

DOCUMENTATION CLINIQUE

Obs. I. — Ber... (Georges), 20 ans, électricien. Après une hémoptysie en janvier 1948, sans antécédents pulmonaires, le malade est hospitalisé le 13 mai 1948. A son entrée, sans signes cliniques autres qu'une température à 38°5 datant de 10 jours, la radio révèle une image bilatérale de granulie pulmonaire; 2 g. de streptomycine par jour jusqu'au 7 septembre 1948, date de sa sortie. V.S. : 3.7.22. Une radiographie de contrôle, le 5 novembre, confirme une disparition des foyers miliaires.

Obs. II. — Gir... (Aristide), 42 ans, maçon. Entré le 30 octobre 1947 à l'hôpital de Niort avec diagnostic de fièvre typhoïde. Par la suite : température persistant autour de 39°, asthénie, amaigrissement important, transpiration abondante, conservation de l'appétit, toux discrète avec légère expectoration. Radio : semis de granulations miliaires typiques dans les deux champs pulmonaires. Il entre dans le service le 14 janvier 1948. 2 g. de streptomycine *pro die*. Il quitte l'hôpital le 16 avril 1948 avec une image pulmonaire nettoyée. Apyrétique 15 jours après son entrée. Reprise de poids. Excellent état général.

Obs. III. — Ket... (Alexander), 19 ans. Marin américain qui présente depuis 8 jours une température à 40° avec séro-diagnostic de Widal négatif. Hémoculture négative. La radio montre une miliaire bilatérale. Aucun signe clinique à son entrée, le 22 janvier 1948. Le 13 mars, frottement péricardique aux deux temps de rythme cardiaque. Radio : considérable amélioration des images miliaires qui se sont focalisées. Augmentation globale de l'image cardiaque. La température est autour de 37°5. Le malade quitte le service le 16 mars 1948 pour regagner son pays.

Obs. IV. — Bod... (Henriette), 27 ans, sans profession. En janvier 1948, pyélonéphrite et pleurésie droite. Après une baisse de température et une abolition des signes urinaires et pleuraux, la fièvre remonte et persiste autour de 39°. Douleurs thoraciques très accusées (mais syndrome neurasthénique frustre et déséquilibre neuro-végétatif accentué). Radio : disséminations miliaires ambo-pulmonaire. Entrée dans le service le 14 mai 1948. T., 39°. Anorexie. Dyspnée : 24 R. Toux et expectoration très discrètes. Submatité de la base droite. Urines normales. B.K. — 2 g. de streptomycine par jour; la température tombe le 9e jour. Amélioration régulière des images miliaires. Persistance des frottements pleuraux. Sortie le 4 octobre, il subsiste une arborisation en éventail accusée et un sinus costo-diaphragmatique droit immobile. Le poids a augmenté de 10 kilos. La V.S., de 94, est tombée à 11 le 16 décembre. Examen

de contrôle : V.S., 4. Radio : nettoyage plus net encore, excellent état général.

Obs. V. — Des... (Simone), 32 ans, sans profession. Pleurésie en 1945. Entrée le 5 mai 1948. T., 39°. Anorexie. Respiration rude avec quelques râles sous-crépitants à la base gauche. Le rein droit est palpable et douloureux. La radio montre une infiltration diffuse et hétérogène micronodulaire des deux plages pulmonaires. Evolution très favorable de ces images. L'état général est par 2 fois altéré par des crises de coliques néphrétiques. La température revient à la normale fin mai; baisse régulière de la V.S. : 37-15-15-6. Légère chute de poids. Elle reçoit 238 g. de streptomycine et sort le 23 septembre 1948 avec un nettoyage radiologique laissant persister une trame accentuée. Respiration rude.

Obs. VI. — Eus... (Denise), 18 ans. Depuis mai 1947, asthénie, fatigue générale, perte d'appétit, toux sèche, superficielle, fréquente, expectoration très discrète. Malade ayant présenté une pleurite en 1945, une pleurésie en 1946. Entre le 11 septembre 1947. Dyspnée (45 R.), cyanose des lèvres et des ongles. T., 38°5. Pouls, 120; langue rose et humide. Auscultation : fins râles disséminés. Cuti +++. B.K. : —. Radio : dissémination miliaire bilatérale. Le 4 novembre, température normale, pas de dyspnée, excellent état général. Diminution progressive de la V.S. : 50 à 7. Amélioration lente mais progressive des taches miliaires. Le 10 décembre, examen vestibulaire : inexcitabilité totale du labyrinthe droit. Quelques secousses nystagmiques à gauche. Reprise de poids, 8 kg. 300. Sortie le 31 janvier 1948, après 250 g. de streptomycine, avec une image radiologique nettoyée, en excellent état général.

Obs. VII. — Fav..., 16 ans, étudiante. Décembre 1947 : asthénie, fatigue intellectuelle, toux sans expectoration, transpiration nocturne, amaigrissement de 1 kilo, douleurs intermittentes de l'hémithorax droit. Pas d'antécédents bacillaires. Entrée le 9 février 1948 : respiration soufflante. T., 37-38°. P., 80-120. Appétit conservé Le 10 février, cuti —. B.K. —. V.S. : 24-32. Le 21 février, cuti +. Le 15 mars, température normale. Vertiges depuis 8 jours, peu accentués. Excellent appétit, disparition de sueurs nocturnes. Le 1er avril 1948, bon état général, auscultation normale, petit érythème généralisé. Le 11 avril 1948, sortie en excellent état; la dernière radio : petites taches miliaires, qui, bien que très estompées, persistent aux sommets et bases surtout. Hiles marqués. 120 g. de streptomycine.

Obs. VIII. — Gir... (Marie), 40 ans. Asthénie après avortement en avril 1947. Entrée le 10 novembre 1948, après une période fébrile de 1 mois. Pas d'antécédents bacillaires; 8 grossesses normales. Examen : malade amaigrie, un peu cyanosée. T., 39°. P., 120; dyspnée, 35; langue rose. Pas de perte de l'appétit, pas de signes pulmonaires. Radio : semis très touffu de granulations miliaires dans les deux champs pulmonaires, floues, à bords mal limités, confluentes. La cuti est + et restera +.

La température, le 10 décembre, se fixe autour de 37°. La V.S. passe de 64 à 2; le poids, de 38 kg. 500 à 49 kg. 400. Excellent état général à la sortie de la malade, le 3 juin 1948, après 236 g. de streptomycine et un excellent nettoyage radiologique.

Obs. IX. — Lar... (Andrée), 21 ans. Entre le 30 mars 1938, ayant eu une hémoptysie 6 mois auparavant. Bon état général, pas d'amaigrissement, pas de fatigue, mais peu d'appétit, pas de signes pulmonaires; seules la radio et la V.S. permettent de poser le diagnostic et de suivre l'évolution. Elle part le 28 août 1948 après nettoyage complet de son image pulmonaire et retour à la normale de la V.S.

Obs. X. — Mar... (Mireille), 20 ans, sans profession. Entre le 21 août 1947, ayant présenté un épisode fébrile après un accouchement normal. Après quelques jours de traitement par la pénicilline, on pratique une radio, qui, sur une trame très marquée, révèle un semis miliaire dispersé dans les deux poumons. Pas d'antécédents, la température est à 39-40°, la dyspnée importante (40 à 50 R.), la toux fréquente, sèche et pénible. L'expectoration est rare et négative. L'examen de tous les appareils est négatif. La radio seule permet le diagnostic. Le 4 octobre, la malade part elle-même du service, elle est cliniquement bien. V.S. : encore à 48.

Obs. XI. — Mor... (Jeanne), 27 ans. Entre le 9 juin 1947. Chez une ancienne rhumatisante : granulie typique avec hyperthermie, cyanose, polypnée. B.K. : —. Cuti +. Reçoit 180 g. de streptomycine. Très rapide amélioration des signes fonctionnels et de l'état général. Les granulations radiologiques deviennent ponctiformes, mais persistent à la sortie. La V.S. passe de 32 à 14. Reprise de poids, présence de vertiges. Sortie le 14 septembre 1947.

Obs. XII. — Mou..., 26 ans. Entre le 18 septembre 1948 : asthénie, anorexie depuis 6 mois sans raison, et ces derniers temps, température à 38°5, pas de toux, pas d'expectoration. La radio du 17 février fait le diagnostic. Antécédents : pleurite il y a 2 ans. A l'examen, très peu de signes, quelques petits râles fins disséminés. B.K. —. Le 23 mai, exéat. 180 g de streptomycine.

Obs. XIII. — Nad..., 19 ans. Sans antécédents, présente depuis le 5 mars 1947 un état infectieux, non diagnostiqué. Une radio, le 23 septembre, décèle une miliaire diffuse. Après un mois de streptomycine (2 g. par jour), la température de 39° descend à 37°; la polypnée, de 30 à 20; la légère cyanose disparaît. Sur les clichés, les images micronodulaires deviennent finement ponctuées. Cuti +. B.K. —. Sortie le 10 janvier 1948, nettoyage des images miliaires. La V.S., de 44, est tombée à 5; le poids, de 42 kilos, est passé à 47 kg. 800.

Obs. XIV. — Sar... (Henriette), 21 ans. En juin 1948, amaigrissement rapide de 6 kilos, asthénie, toux par quintes; la malade entre le 30 juillet,

T., 40°; dyspnée, 35 R.; toux grasse, fréquente. B.K. +. Submatité de la base et du sommet gauches avec présence de râles sous-crépitants. Traitement : 2 g. par jour, la température et le pouls descendent en lysis pour atteindre la normale le 7e jour. L'état général reprend rapidement. Le 19 avril, B.K : —. La V.S., de 84, passe à 31. Radio le 20 juillet : images micro-nodulaires diffuses étoilées disséminées dans les deux champs pulmonaires. Confluence très marquée des lésions sous la clavicule gauche. Le 18 octobre, nettoyage de la miliaire, mais à gauche spélonque rétro-claviculaire du volume d'une noisette avec pinceau hilaire. Pneumo efficace malgré une bride du sommet. Exéat vers un sana le 2 décembre 1948.

Obs. XV. — Tal... (Victoire), 29 ans. Après un avortement, la température persiste au-dessus de 38°, aucune réaction du côté génital. Radio : dissémination miliaire bilatérale typique. Entrée le 28 mai 1948, fatiguée, anhélante (45 R.). T., 39°. P., 160, anorexie. Rudesse respiratoire avec quelques râles sous-crépitants. Cuti +. B.K. : —. En 10 jours, retour à la normale de la température et du pouls. 25 R. par minute. Appétit excellent 2 jours après le début du traitement. Sortie le 26 octobre 1948, ayant repris 17 kilos. La V.S., de 22,50, est passée à 12,25. B.K. : —. Cuti +. Le 3 décembre, radio de contrôle qui confirme ces résultats. V.S. : 3,5.

Obs. XVI. — Lac... (Charles), 43 ans. Depuis 1 mois, T., 40° en plateau, transpiration abondante, soigné comme typhique par son médecin. Plusieurs séro-diagnostics négatifs. Antécédents : abcès froid costal 1 an auparavant. Entre le 20 janvier 1948, malade fatigué, mais ayant conservé son appétit. L'auscultation et la radio sont négatives, toux et expectoration abondantes, B.K. : —. Augmentation du testicule gauche : volume d'une orange : on pense à une mélitococcie. Le 8 février, l'état général restant le même, la lésion génitale augmentant, on met le malade à 3 g. de streptomycine. La seconde radio montre une miliaire bilatérale. Sorti le 5 mai, 350 g. de streptomycine. Régression complète de la miliaire pulmonaire et diminution de volume importante de l'épididymite. Le 6 juin, le malade entre dans le service de M. le professeur Darget, pour orchidectomie. Il revient 6 mois après pour un nouvel abcès froid costal, l'image pulmonaire est normale.

Obs. XVII. — Cou... (André), 36 ans. Entre le 31 décembre 1947, pour fièvre typhoïde probable; depuis 10 jours, vives douleurs abdominales, céphalées, vomissements, ni diarrhée, ni constipation. T., 40°. Antécédents : pleurésie en 1943, suivie d'une péritonite bacillaire, puis épididymite. Depuis 1945, se porte bien. Examen : malade prostré, submatité des bases avec quelques rhoncus et sibilances, langue rôtie, rouge sur les bords, rate percutable, séro-diagnostic et hémoculture négatifs. Radio : miliaire bilatérale. Le traitement, commencé le 7 janvier 1948, l'état général s'améliore, mais fièvre et céphalées persistent. Le 21 avril, un ensemencement du L.C.R. sur Lœweinstein est négatif. Sorti le

18 mai, 250 g. de streptomycine, très nette amélioration, V.S. : 6,13. Le 18 juin, le malade revient avec température à 40°, céphalée occipitale; P.L. : 72 éléments, et malgré 2 g. de streptomycine I.-M. et 200 mg. I.-R. *pro die* : aggravation de la méningite. Mort le 14 juillet. A l'autopsie, feutrage très important de la région bulbo-protubérantielle, nombreuses granulations sur les vaisseaux.

Obs. XVIII. — Dia..., 46 ans, chauffeur de bateau. Pleurésie gauche en 1946. Entre le 4 avril 1948, pour syndrome méningé. T., 38°; le malade tousse et transpire. Râles au niveau de la base droite. Radio : dissémination micro-nodulaire. B.K. : —. L.C.R. : 2,50 d'albumine et 6,60 de chlorures. Accentuation des signes méningés. Mort le 21 avril, 30 g. de streptomycine I.-M. et I.-R.

Obs. XIX. — Vid... (Martial), 46 ans, secrétaire de police. Entre le 14 mai 1947. Depuis plusieurs mois, mauvais état général. T., 38°; 36 respirations à la minute; râles crépitants et rhoncus disséminés des deux côtés. Radio : image miliaire bilatérale. Syndrome méningé. Ce malade reçoit 166 g. de streptomycine I.-M. et meurt le 9 août 1947 dans le coma. Radio du 5 juin : amélioration des images granuliques.

Obs. XX. — Mar... (Robert), 25 ans, cultivateur. Le début de la maladie remonte à 6 mois environ : fatigabilité, anorexie, amaigrissement. Entré en janvier 1948, asthénie, 24 R.-minute. Rudesse respiratoire, râles fins à la toux. Radio : image miliaire bilatérale. B.K. : +. 2 g. de streptomycine I.-M. par jour. Le 12 février, céphalées, syndrome méningé, 200 mg. I.-R. tous les 2 jours. Le 27 août, exéat après disparition des signes méningés et pulmonaires, excellent état général. V.S. : 3. Le 9 octobre, il revient avec céphalées et raideur de la nuque. L.C.R. : 160 éléments. Reprise du traitement I.-M. et I.-R. Le malade repart chez lui en décembre en excellent état général. La radio pulmonaire est restée normale. Contrôle du 17 mars 1949 : L.C.R. : 5 éléments; alb. : 0,30; NaCl : 7,4.

Obs. XXI. — Fra..., 20 ans, militaire. En février 1948, fatigue, amaigrissement, fièvre. Entre le 24 avril 1948. T., 38°. Radio : miliaire diffuse, 2 g. de streptomycine par jour I.-M. Sorti le 26 juillet, après une très grande amélioration. Le 27 août : revient dans le service, syndrome méningé aigu, 2 g. de streptomycine I.-M. et 200 mg. I.-R. tous les jours, puis tous les 2 jours. Actuellement, excellent état général, le traitement est arrêté.

Obs. XXII. — Mar... (Christiane), 30 ans, institutrice. Erythème polymorphe en janvier 1948. T., 39° pendant 12 jours. Asthénie par la suite. En mars, brusquement, T. en plateau à 40°. Entrée le 11 mars : transpiration très abondante, hémoculture et séro-diagnostic négatifs. Radio : image granulique typique. Respiration rude à droite. B.K. : —. Système nerveux normal. Début mai, apparition de céphalées, la température remonte. Le 5 mai, L.C.R. : chute des chlorures à 6,5 sans autre modi-

fication. Traitement I.-R. Le 7 mai, apparition des signes méningés. Le 2 juin, O.D.G. : nombreux tubercules disséminés avec réaction névritique de la papille. Les signes méningés s'accentuent, la famille emporte la malade dans le coma au début de juin. Une radio fin mai montrait une amélioration certaine des images pulmonaires.

Obs. XXIII. — Nog... (Francis), 29 ans. Depuis 3 mois, infiltrat pulmonaire bilatéral et laryngite rebelle. Bon état général. Entre le 14 mai 1948 : foyer de râles humides au sommet gauche. Radio : les deux champs pulmonaires sont parsemés de taches polymorphes. Au sommet gauche, une opacité nuageuse du volume d'une noix. Examen O.-R.-L. : laryngite tuberculeuse. B.K. +. Il part le 6 septembre 1948, 216 g. de streptomycine, amélioration considérable.

Obs. XXIV. — Dar..., 26 ans, cultivatrice. Un an auparavant, la malade fait une laryngite tuberculeuse. En mai 1947, apparition de la toux, qui devient grasse, anorexie, amaigrissement important et T. à 38°. Entre le 30 juillet 1947, malade cachectique. 40 R.-minute. Radio : infiltration diffuse des plages pulmonaires par un granité quasi confluent. B.K. +. Le 27 décembre, la malade part du service avec un nettoyage considérable de ses poumons. B.K. : —. 180 g. de streptomycine.

Obs. XXV. — Gui... (Jeanne), 19 ans. Apparition d'une laryngite il y a 6 mois, accouchement normal en septembre 1947. Depuis, mauvais état général. Entrée le 23 décembre 1947. Radio : miliaire pulmonaire. Cuti, intradermo-réaction négatives. B.K. +. Larynx pâle, infiltré, sans ulcération. Le 7 avril, la malade est emmenée par sa famille, les lésions pulmonaires étaient très améliorées, mais la laryngite n'avait cessé de s'aggraver, malgré 123 g. de streptomycine.

Obs. XXVI. — Gau..., 19 ans, étudiant. Soigné depuis 1946 : infiltration des deux sommets. Au début 1948, présence d'une spélonque gauche, apparition d'une dissémination micro et macro-nodulaire des deux côtés. Entre le 1er mars 1948, traité à la streptomycine (60 g.) pendant 2 mois, sans amélioration notable. Sorti le 5 mai 1948.

Obs. XXVII. — Pey... (Robert), 23 ans. Pleurite gauche en 1940, tumeur blanche du genou et mastoïdite de même étiologie en 1943. Le 11 février 1948, signes généraux importants. Dissémination miliaire dans les deux champs pulmonaires. Entre le 24 février 1948. T., 38°, toux et expectoration discrètes. Magnifique image de miliaire. Epididymite droite du volume d'une noix. Aspect granité de la radio du 5 mai 1948. Puis disparition rapide des images granuliques. Sorti en juillet, 278 g. de streptomycine. En octobre, un examen de contrôle confirme la guérison. Arborisations vasculaire et bronchique bien visibles.

Obs. XXVIII. — Que... (Jean), 24 ans. Malade envoyé le 6 janvier 1948, pour atteinte bacillaire intéressant : 1° les poumons : tuberculose miliaire bilatérale prédominant aux sommets, découverte en octobre 1947 et sta-

tionnaire depuis cette époque; 2° une épididymite gauche en évolution, fistulisée (castration à droite); 3° une ostéo-arthrite métatarsienne gauche datant de juillet 1945. Le 1er juin 1948, à la sortie : 271 g. de streptomycine. Radio : image de sclérose bilatérale des sommets avec trame très épaissie, mais disparition des images nodulaires floues. L'appareil génital a repris son volume normal, les fistules sont cicatrisées, les urines sont négativées depuis le mois de mai. Calcification de l'articulation métatarsienne. Gain de poids de 9 kilos.

Obs. XXIX. — Hal... (Marie), 32 ans. Chez cette malade, atteinte de tuberculose rénale traînant depuis 3 ans, se manifeste une tuberculose pulmonaire excavante du sommet gauche, accompagnée d'images micronodulaires diffusées dans les deux plages pulmonaires. Entrée dans le service le 8 septembre 1947 : dyspnée et cyanose importantes. L'administration de streptomycine amène une amélioration subjective importante : disparition de la cyanose et de la polyurie, mais la température reste instable. Radio : disparition des images en mie de pain qui ont laissé place à des miliaires qui deviennent chaque jour plus ponctiformes. Sortie le 25 octobre 1947.

Obs. XXX. — Lef... (Albertine), femme de 34 ans qui, entre juillet et octobre 1947, a présenté un état infectieux aigu, prolongé avec rhumatisme et érythème polymorphe. Convalescence pénible. En août 1948, s'installe un état d'anémie fébrile, 39°-40°. Pénicilline, puis streptomycine. Radio : image arrondie du sommet gauche. Le 22 septembre 1948, la malade est de plus en plus dyspnéique. B.K. +. Apparition d'un épanchement séro-fibrineux de la base droite et d'images micro-nodulaires au-dessus. A gauche, la moitié inférieure du poumon présente un infiltrat arrondi non homogène entouré de micro-nodules. Ainsi : dissémination miliaire s'effectuant sous le traitement (54 g.). Mort le 27 septembre 1948.

Obs. XXXI. — Aur... (André), 36 ans, manœuvre. Début par un syndrome abdominal aigu, qui rapidement laisse place à une dyspnée vite intense (50 R.). Radio : images floues, cotonneuses, disséminées dans les deux champs pulmonaires. A gauche, image suspecte de la base, sinus costo-diaphragmatique comblé. Entré le 17 décembre 1947. T., 41°. P., 140. R., 50. Râles sous-crépitants disséminés des deux côtés. Frottements pleuraux à gauche. Appareil digestif normal. Cuti —. B.K. : —. Le 27 décembre : B.K. +. La V.S. est passée de 55 à 27 en mai. Le 18 juin, céphalées, P.L. normale. Le 24 juin, radio : considérable amélioration; les nodules se sont focalisés, ont beaucoup diminué. Présence d'une opacité floue du volume d'une noisette à la base gauche. Le malade est renvoyé malgré cette régression incomplète, du fait de son éthylisme invétéré.

Obs. XXXII. — Lam... (Jacques), 20 ans, étudiant. Pleurésie en 1945, congestion pulmonaire en janvier 1947. Noël 1947, poussée thermique à 40 °. Il entre le 19 janvier 1948. Râles humides dans les deux champs

pulmonaires. B. K. + Radio nombreuses images nodulaires dans les deux champs pulmonaires. Le 13 février 1948, auscultation normale, B.K. —; amélioration radiologique, surtout nette à gauche. Le 14 février, dans la nuit, le malade présente des vomissements abondants, alimentaires et bilieux, des convulsions généralisées, une incontinence d'urines. Lors d'une accalmie, on constate une paralysie des quatre membres. Mort à 7 heures : dyspnée, cyanose et syncope.

Obs. XXXIII. — Ray... (Maurice), 25 ans, cultivateur. Anorexie, asthénie, ayant débuté en janvier 1947, puis polypnée, diarrhée tenace. A son entrée, malade amaigri, polypnéïque, légèrement cyanosé, transpiration abondante. T., 39°. Langue propre. Submatité des deux sommets avec râles bulleux et sous-crépitants. B. K. + Radio : images en mie de pain, floconneuses, bilatérales. V. S. à 90, 100, qui va passer à 105, 150 au cours de l'évolution. La température reste à 38°; dyspnée et transpiration, anorexie, persistent. Pas d'amélioration radiologique. Le malade quitte le service le 9 octobre 1947, ayant reçu 164 gr. de streptomycine.

Obs. XXXIV. — Roy... (Marcelle), 38 ans. Janvier 1948 : un gros rhume, expectoration, qui devient un peu hémoptoïque. T., autour de 39°. Elle entre le 16 avril 1948, asthénie, anorexie, dyspnée, 35 R. T., 38°5. Sommet droit : souffle tubo-pleural. B. K. — pendant tout le séjour. Fièvre et signes fonctionnels régressent dans les 15 jours. Le 24 avril, T., 39°6, nausées, vomissements, éruption urticarienne prurigineuse. La V. S. va passer de 70 à 60. Le poids, de 44 kg. 700 à 47 kg. 200. Le 19 avril 1948, radio : les deux plages pulmonaires sont criblées de granulations atypiques, floues, étoilées, en somme plus volumineuses et moins focalisées que les images granuliques, se rapprochant de l'aspect mie de pain. Au sommet droit, opacité atélectasique. Le 11 août 1948, disparition presque complète des images miliaires. Il en persiste quelques-unes dispersées sur une trame très marquée. Sortie le 23 août 1948, 259 gr. de streptomycine.

Obs. XXXV. — Lep... (Berthe), 37 ans, sans profession. Granulie diagnostiquée en juin 1947 chez une ancienne pleurétique. Entrée le 21 novembre 1947. Pas de signes généraux, légère polypnée, respiration rude, quelques râles crépitants disséminés. Cuti + Radio : trame très marquée avec des granulations polymorphes disséminées : les unes, miliaires typiques; les autres, un peu plus volumineuses, un peu étoilées, assez dispersées, pour ne pas apparaître confluentes. L'auscultation, dès le 20 janvier, devient négative. Le poids, de 42 kilos, passe à 47 kg. 800. La V. S. de 23 à 8. Le premier tubage est positif, les autres négatifs. Le 26 avril, image pulmonaire, où la trame est épaissie, mais où les formations nodulaires ont disparu. Exéat.

Obs. XXXVI. — Lu... (Jeanne), 25 ans. Un examen radiologique systématique décèle, chez une malade ayant subi hystérectomie et appendi-

cectomie pour tuberculose génitale, une image de tramite avec nodules à contours flous, marbrures dans l'ensemble des deux plages pulmonaires. Entrée le 3 juin 1947. Pas de signes généraux, ni fonctionnels. B. K. — La V. S. passe de 36 à 12. Sortie le 14 août 1947. Le 28 mai 1948, disparition complète des images micro-nodulaires. V. S. : 6.

Obs. XXXVII. — Aug... (Lucienne), 22 ans, cultivatrice. Début par 3 mois de fatigue générale chez une jeune fille sans antécédents bacillaires : toux, perte de poids. En septembre 1947, hémoptysie. Entrée le 15 mai 1948. Pas de fièvre, pas de dyspnée, bon appétit. Râles sous-crépitants en foyers : à droite, au sommet, à gauche, dans le creux axillaire. B. K. —. Radio : semis de granulations macro et micro-nodulaires. Par la suite, focalisation. Le 25 août, aspect beaucoup plus miliaire. Le 27 septembre, disparition des images miliaires. Trame accentuée. Arborisations hilaires très visibles. Le 18 novembre 1948, la malade quitte le service pour une maison de repos, 343 gr. de streptomycine. La V. S. est passée de 31 à 14. Le poids, de 43 kg. 300 à 46 kilos. Troubles de l'équilibre.

Obs. XXXVIII. — Mlle Dem..., 21 ans. Présente en avril 1947 les premiers signes de laryngite à forme catarrhale, avec au niveau des deux poumons une infiltration nodulaire diffuse. Elle reçoit 105 gr. de streptomycine. Disparition complète des signes laryngés. Nettoyage complet des plages pulmonaires. Excellent état 2 mois après l'arrêt de la streptomycine. La sédimentation, de 95 mm., est passée à 24. Rechute récente de la miliaire pulmonaire, actuellement traitée et en voie de guérison.

Obs. XXXIX. — Mlle Aur..., 21 ans. Surveillée depuis 1944 pour tuberculose avec hémoptysies, présente depuis janvier 1947 des signes de laryngite infiltro-œdémateuse tuberculeuse. A son entrée, le 26 juin, une radiographie pulmonaire montre une miliaire diffuse prédominant aux bases. Image cerclée de la région axillaire droite. Progressivement, après 240 gr. de streptomycine, les taches micro-nodulaires s'effacent de même que l'image cerclée. Les signes laryngés ont complètement disparu. La sédimentation est passée de 45 mm. à 10 mm. le 27 octobre.

Obs. XL. — M. Lang..., 19 ans. Chez un sujet ancien pleurétique, une laryngite tuberculeuse à type ulcéreux se manifeste en juin 1947. Entre dans le service le 2 juillet. Infiltration des deux poumons : taches macro et micro-nodulaires donnent l'aspect en mie de pain. B. K. +. Reçoit 196 gr. de streptomycine. Amélioration considérable de l'état laryngé et général. Modifications importantes des images radiologiques qui tendent à prendre l'aspect d'une tramite accusée, semée de quelques nodules, surtout au sommet gauche.

Obs. XLI. — M. Romu..., 21 ans, soldat parachutiste. Etat infectieux débutant le 17 juillet 1947. Entre dans le service le 28 juillet, avec diagnostic de miliaire aiguë; 32 R. à la minute. Cyanose marquée. Fièvre

à 40°. Pouls à 120. Fonte du poids. B. K. +. Reçoit 2 gr. de streptomycine par jour du 20 juillet au 7 octobre, soit : 144 gr. Amélioration très lente des signes fonctionnels et généraux. Il reste pâle, fatigué, amaigri. Par contre, nettoyage très accusé des plages pulmonaires. La vitesse de sédimentation passe de 76 le 8 septembre à 11 le 7 novembre. Les B. K. n'ont pas été retrouvés dans les crachats. Après arrêt de 10 jours de la streptomycine, début de méningite tuberculeuse caractérisée. Mort le 7 novembre 1947.

Obs. XLII. — Sou..., 24 ans. Entrée le 2 août 1947, dans un état de confusion mentale, avec syndrome méningé. T., 39°; 100 lymphocytes; 1 g. 20 d'albumine; NaCl, 6,20. Amélioration progressive des signes nerveux et généraux. Le 4 novembre, apyrexie; 68 lymphocytes; albumine, 0,70; chlorures, 7 grammes. La sédimentation passe de 24 à 15 mm. à la première heure. La radiographie pulmonaire, qui indiquait un semis micro-nodulaire accentué, dense et homogène, se nettoie progressivement. Les micro-nodules sont moins nets et la trame pulmonaire prend un aspect réticulé avec quelques taches ponctuées. Par la suite, l'état méningé persiste : pendant un an, phases d'amélioration et de rechute, et finalement, en novembre 1948, exitus.

Obs. XLIII. — Prio..., 32 ans. En mars 1947, état infectieux avec température à 39°. Crachats hémoptoïques, qui deviennent bacillifères le 22 avril. Entré dans le service le 20 mai. Une radiographie indique au 23 juin une diffusion dans les deux plages pulmonaires d'images en voilette. Un syndrome méningé s'était installé avec 550 éléments (94 p. 100 de lymphocytes) et 5 g. 50 de NaCl. La miliaire s'affirme malgré le traitement par la streptomycine (130 g.), et le malade meurt le 25 juillet.

Obs. XLIV. — Boi..., 14 ans. En janvier 1947, état infectieux, au cours duquel on décèle une image de miliaire (16 avril). B. K. +. Le 24 mai, à son entrée dans le service, on constate 400 éléments (78 p. 100 de lymphocytes) dans le L. C. R. Albumine, 1 g. 35; NaCl, 6,50. En cours de traitement, la famille enlève l'enfant le 31 juillet 1947, pour la ramener le 14 août dans un état désespéré. Elle meurt le 20 septembre. Sur le cliché pratiqué le 16 mai, il existe un semis très dense de très fines granulations. Empâtement hilaire. Bande scissurale inférieure droite très accusée. Le 18 juillet, le granité s'est presque effacé. Les ombres hilaires et la trame se sont accusées. L'ombre scissurale demeure inchangée. Pas de clichés au cours du deuxième séjour.

Obs. XLV. — Tho..., 14 ans. Le 15 août, s'installe un état infectieux. Radio : miliaire diffuse. Le 25 août, le diagnostic de méningite tuberculeuse est affirmé. Entrée dans le service le 27. A ce moment, le L. C. R. donne 328 éléments avec 78 p. 100 de lymphocytes. Albumine, 2 g. 50; NaCl, 6,80. Les B. K. ont poussé après 42 jours sur Lowenstein. Streptomycine I. R. et I. M. Le 12 novembre, la malade se sent bien, se lève et marche; 21 éléments. Albumine, 0,80. Chlorures, 7,20. Entre temps.

sur les clichés, les images granitées tendaient à s'effacer, et il se dessinait un fin réseau en voilette avec accentuation de la trame.

La malade, sortie depuis le 5 décembre 1947, est en excellent état général actuellement.

Obs. XLVI. — Lat..., 43 ans. Entrée le 3 août 1948 avec syndrome aigu. T. à 39°4. Envoyé dans le service par le docteur Klotz pour granulie. Le cliché radiographique témoigne d'une miliaire bilatérale. B. K. —. Le 8 décembre, alors que les images pulmonaires avaient disparu, laissant une trame très peu marquée, une P. L. révèle une atteinte méningée, traitée aussitôt par voie I.-M. et I.-R. A l'heure actuelle, le syndrome méningé a disparu, le malade est encore en traitement.

Obs. XLVII. — Cha... (Christian), 25 ans. Traité depuis 2 mois pour typhoïde, arrive à l'hôpital dans un état cachectique avancé. Le 14 juin 1948. T., 39°, miliaire pulmonaire, syndrome méningé frustre. 124 g. de streptomycine. Pas d'amélioration. Le malade est emporté par sa famille le 15 août 1948. Exitus par la suite.

Obs. XLVIII. — Com..., 28 ans. Cette malade entre dans le service en avril 1947; elle présente une ancienne caverne gauche, postpleurétique, une caverne de formation récente à droite, un ensemencement miliaire bilatéral des deux bases, une laryngite de même étiologie. B. K. +. Streptomycine, 2 g. par jour (dose totale 350 g.). On voit successivement disparaître le syndrome laryngé, l'ensemencement miliaire, la spélonque droite. En août 1947, la malade sort de l'hôpital pour subir un décollement extrapleural du sommet gauche, sur la vieille caverne persistante : l'opération est effectuée par M. le Professeur agrégé Laumônier : traitement chirurgical efficace, négativation des bacilloscopies. Guérison clinique, radiologique et biologique datant de plus d'un an.

Obs. XLIX. — Lam..., 18 ans. Malade traitée pendant 4 mois pour miliaire survenant à la suite d'une pleurésie droite. T., 38°, qui tombe dans les 8 jours. B. K. —. V. S. à 2, remonte progressivement jusqu'à 12 à la sortie, 240 g. de streptomycine. Effacement très complet des images micro-nodulaires. Excellent état général.

Obs. L. — Bau..., 22 ans. Dissémination miliaire pulmonaire chez un porteur de bacillose rénale récente. Gros rein droit bacillifère. Urines et expectoration : B. K. +. En un mois de traitement, régression des signes généraux et amélioration rapide des images miliaires. Le malade sort de l'hôpital. La streptomycine est continuée après son exéat; 4 mois de traitement en tout; régression du gros rein, urines et tubage négatifs; disparition des images miliaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abaza (A.). — La streptomycine. Etude expérimentale et thérapeutique. *La pratique médicale*, Doin, 1947.
2. Appelbaun (E.) et Halkin (C.). — Tuberculosis meningitis and miliary. Tuberculosis arrested with streptomycin. *Journ. Amer. Méd. Assoc.*, 135, n° 3, 20 sept. 1947, p. 153-155.
3. Aris, Chantegreil, Pécastaing. — Granulie pulmonaire et méningite traitée par la streptomycine. *Revue de la tuberculose*, 11, n°s 11-12, 1947, p. 847-851.
4. Aussaresse. — Tuberculose miliaire de l'enfant traitée par la streptomycine. Thèse Bordeaux, 1948.
5. Baggenstross (A. H.), Feldman (W. H.) and Hinshaw (H. C.). — Streptomycin in miliary tuberculosis. Its effects of pathological lesion of generalized miliary tuberculosis in human beings. *Amer. Rev. Tuberc.*, 55, n° 1, janv. 1947, p. 54-76.
6. Bernard (Et.), Kreis (B.) et Lotte (Alice). — Sur le traitement de la tuberculose de l'adulte par la streptomycine. *Presse Médicale*, 56, n° 11, 21 janv. 1948, p. 117-121.
7. Bernard (Et., Kreis, Lotte (Mlle) et Fosse (G.). — Etude des tests cutanés à la tuberculine dans les tuberculoses miliaires de l'adulte. *Soc. Méd. des hôp. de Paris*, 29 oct. 1948, p. 1011-1015.
8. Bernard (Et.), Kreis, Paley et Lotte (Mlle). — Sur les confins des tuberculoses miliaires et nodulaires disséminées. *Soc. Méd. des hôp. de Paris*, 29 oct. 1948, p. 1002-1005.
9. Bernard (Et.), Kreis, Mantoux et Lotte (Mlle). — Intérêt de la recherche des signes de diffusion au cours des tuberculoses pulmonaires du type miliaire et nodulaire. *Soc. Méd. des hôp. de Paris*, 20 oct. 1949, p. 1005-1011.
10. Bernard (Et.) et Lotte (Mlle). — Rapport sur le traitement de la tuberculose par la streptomycine. *Rev. de la Tuberc.*, n° 34, déc. 1948, p. 165-186.
11. Brille (D.). — Etat actuel du traitement de la tuberculose par la streptomycine aux Etats-Unis. *Presse Médicale*, n. 61, 16 oct. 1948, p. 784-725.
12. Burns, Amberson, Falp and Stearns (W. H.). — Streptomycin in treatment of tuberculosis. *Ann. of intern.*, vol. 29, n° 2, août 1948.
13. Chadourne. — Traitement de la tuberculose. *Rev. de la tuberc.*, II, n° 1, 2, 1947, p. 1.
14. Courmont (P.). — Emploi de substances antibiotiques dans le traitement de la tuberculose. *Bull. de l'Acad. Nat. Méd.*, 131, n° 5-6, Tunis, 1947, p. 108-111.

15. Damade (R.). — Le Centre de streptomycine de Bordeaux. *Presse Médicale*, 56, n° 11, 21 janv. 1948, p. 127.

16. Damade, Dulong de Rosnay, Chavannaz. — Streptomycine et chirurgie. Nécessité du contrôle biologique. *Mém. de l'Acad. de chir.*, t. 74, n^{os} 23-24.

17. Damade, Blanchot, Leman, Lintillac. — L'expérience du Centre de Bordeaux dans le traitement par la streptomycine des lésions tuberculeuses du tractus respiratoire (pharynx, larynx, bronches). *Journ. de méd. de Bordeaux*, n° 3, mars 1948, p. 99-103.

18. Damade, Dulong de Rosnay. — Le traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine. Premiers résultats. *Journ. de méd. de Bordeaux*, mars 1948, p. 114-119.

19. Damade, Dulong de Rosnay, Dubreuilh. — Accidents neurotoxiques dus à la streptomycine. *Paris médical*, n° 9, 5 mars 1949, p. 84-87.

20. Damade, Dulong de Rosnay, Labadie. — Action du Phénergan sur les vertiges et les vomissements dus à la streptomycine. *Presse médicale*, n° 69, 1948, p. 834.

21. Debré, Thieffry (J.) et Brissaud (H.-E.). — La streptomycine appliquée au traitement de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire chez l'enfant. Masson, 1948.

22. Debré, Thieffry, Brissaud (H.-E.). — Méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire aiguë chez l'enfant, traitées par la streptomycine. *Presse Médicale*, 56, n° 11, 21 févr. 1948, p. 121-122.

23. Delarue. — Aspects anatomo-cliniques de la granulie. Thèse Paris, 1930.

24. Dermott (W. Mc), Muschenheim (C.) and Bunn (P.). — Streptomycin in the treatment of tuberculosis in humans. Nat. hist. of health. Conf. on antibiotique research, fév. 1947.

25. Dulong de Rosnay. — Les problèmes de la streptomycine *Bull. Méd Soc. de la F.N.O.S.S.* 1948, n° 17.

26. Dulong de Rosnay et Masquelier (J.) — Contrôle biologique du traitement par la streptomycine. Utilisation des substances retard. *Soc. de biol. de Bordeaux*, in *C. R. Soc. Biol.*, 23 juill. 1948

27. Emmart. — *Public. Health Rep.*, 1945, 60, 1415.

28. Farrington, Hull, Smith, Bunn and Dermott (Mc). — Streptomycin toxicity. *Journ. Amer. Méd. Assoc.*, n° 8, 1947, p. 679-688.

29. Feldmann (W. H.), Hinshaw (H. C.) and Mann (F. C.). — Streptomycin in experimental tuberculosis. *Ann. Rev. tuberc.*, 52, oct. 1945, p. 269-298.

30. Feldmann (W. H.), Karlson (A. G.) and Hinshaw (H. C.). — Streptomycin resistant tubercle bacilli. Effects of résistance on therapeutic results. *Amer. Journ. Path.*, 29, 874, sept. 1947.

31. Feldman and Hinshaw. — *Proc. Staff. Meet. Mayoclinic*, 1944, 19, 597.

32. Feldman and Hinshaw. — *Proc. Staff. Mect. Mayoclinic*, 1944, 59, 593.

33. Feldman, Hinshaw and Karlson. — Frequency of administration of streptomycin. *Amer. Rev. tuberc.*, LV, n° 5, 1947, p. 435-443.

34. Figi, Hinshaw, Feldman. — Treatment of tuberculosis of the larynx with streptomycin : Report of case. *Proc. St Mect of Mayoclinic*, 21, n° 6, 20 mars 1946, p. 127.

35. Fisher. — Streptomycin resistant tubercle bacilli. *Amer. Rev. tuberc.*, 53, janv. 1948.

36. Fontan. — Traitement de la tuberculose pulmonaire aiguë de l'enfant par la streptomycine. *Journ. de méd. de Bordeaux*, mars 1948, p. 111-113.

37. Fontan et Verger. — Le traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant par la streptomycine. Résultats provisoires observés par le Centre de streptomycinothérapie du service de clinique médicale infantile de Bordeaux. *Journ. de méd. de Bordeaux*, mars 1948, p. 119-122.

38. Foüquet. — Streptomycine et tuberculose. *Presse Médicale*, n° 11, 21 fév. 1948, p. 131-132.

39. Genne (L. de) et Minne. — La streptomycine. *Presse Médicale*, n° 18, mars 1948.

40. Giraud. — La tuberculose à foyers micro-nodulaires disséminés. *Le Monde médical*, 1er fév. 1932.

41. Godward (Ac.). — Streptomycin and lipotrophic agents in miliary tuberculosis. *Amer. Rev. tuberc.*, 55, n° 5, mai 1947, p. 412-417.

42. Guillemin. — Toxicité de la streptomycine.

43. Hinshaw (Mc), Feldman (W. H.) and Pfuetze (K. H.). — Treatment of tuberculosis with streptomycin, summary of observation in one hundred cases. *Journ. Amer. Méd. Assoc.*, 132, nov. 1946, p. 778-781-782.

44. Hinshaw (Mc), Feldman (W. H.) and Pfuetze (K. H.). — Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis. *Amer. Rev. tuberc.*, 54, n° 3, sept. 1946, p. 191-201.

45. Hinshaw and Feldman (W. H.). — A summary of clinical and experimental observations. *Journ. of. Ped.*, 28 mars 1946, p. 269-274.

46. Hinshaw and Herrell. — The clinical administration of streptomycin. *Méd. clin. N. Amer.*, 1946, 30, 855.

47. Hinshaw, Feldman. — Traitement de la tuberculose laryngée par la streptomycine. *Proc. Staff. Méd. Mayoclin.*, 21, 20 mars 1946, p. 127-130.

48. Kolmer (J. A.) et Coll. — *Science*, 1946, t. 104, p. 315.

49. Levaditi et Vaisman (R.). — Etude expérimentale de l'activité thérapeutique de la streptomycine dans la tuberculose. *Presse Médicale*, 54, sept. 1947, p. 611.

50. Levaditi et Vaisman (R.). — *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1947, 131, 175. — *Ibid.*, 131, 457.
51. Levaditi et Henri (J.). — *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1946, 130, 549.
52. Martin, Sureau, Chabbert. — Rôle du laboratoire au cours d'un traitement par la streptomycine. *Presse médicale*, 56, n° 11, 21 fév. 1948, p. 122-123.
53. Mattei. — *Presse Médicale*, n° 11, 21 févr. 1948, p. 134-135.
54. — Récidives et accidents après interruption du traitement par la streptomycine des tuberculoses miliaires. *Bull. de l'Acad. nat. de méd.*, n^{os} 32-33, 1947, p. 640-642.
55. Mollaret. — Sentiment actuel sur la streptomycinothérapie. *Presse Médicale*, 56, n° 11, 21 févr. 1948, p. 124-127.
56. Mouriquaud. — Centre de streptomycine de Lyon. *Presse médicale*, 56, n° 11, 21 févr. 1948, p. 135-136.
57. Paul (A.), Bunn (M. D.). — *The Amer. Journ. of Med. Sc.*, p. 287.
58. Sedallian, Vialtel, Moinecourt, Maral, de l'Hermuzière — Centre de streptomycine de Lyon, *Presse Médicale*, 56, n° 11, p. 136-138.
59. Seringe. — Granulie. *Gaz. méd. de France*, t. XLIV, n° 11, 1er juin 1937, p. 525-535.
60. Shatz et Vaksman. — *Proc. Soc. Exp. Med. Biol.*, 1944, 57, 244.
61. Smith, Mc Closky, Jackson et Bauer. — *Proc. Soc. Exp. Med. Biol.*, 1947, 64, 261.
62. Tessier (R.). — Chimiothérapie de la tuberculose : l'acide paracumino-salicylique (P. A. S.). *Journ. de méd. de Bordeaux*, janv. 1949, n° 1, p. 22-26.
63. Traissac (F.-J.). — Influence de la streptomycine sur l'évolution des images de granulie pure et des miliaires d'accompagnement au cours de la tuberculose. *Journ. de méd. de Bordeaux*, n° 3, mars 1948, p. 103-108.
64. Waksman (J. A.). — Antibiotics and tuberculosis. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 135, n° 8, 1947, p. 478, 485.
65. Warembourg. — Granulie aiguë curable, évolution générale des problèmes des granulies. *Progrès médical*, 13 févr. 1937.
66. Williston and Youmans. — Streptomycin resistant strains of tubercle bacilli. *Amer. Rev. tuberc.*, LV, n° 6, 1947, p. 536-539.
67. Youmans and Mc Carter. — *Amer. Rev. tuberc.*, 1945, 52, p. 32.
68. Youmans, Williston, Feldman, Hinshaw. — Increase in résistance of tubercle bacilli to streptomycin : a preliminary report. *Proc. st. Meet Mayoclinic*, 21, n° 6, 20 mars 1946, p. 126.
69. Youmans (G. P.) and Karlson (A. G.). — Streptomycin sensitivy of tubercle bacilli; studies on recently isolated tubercle bacilli and the development of resistance to streptomycin *in vitro*. *Amer. Rev. tuberc.*, 55, n° 6, juin 1947, p. 529-535.

Dépôt légal effectué en 1949 (2^{e} trimestre).

25016. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1949.